

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003086

International filing date: 18 February 2005 (18.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-042491
Filing date: 19 February 2004 (19.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

18.02.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 1 9 日
Date of Application:

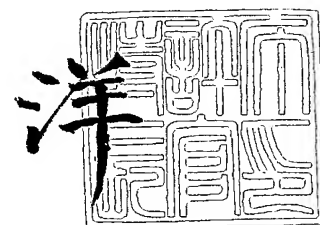
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 4 2 4 9 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 4 2 4 9 1]

出 願 人 武 田 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 2 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 B04011
【提出日】 平成16年 2月19日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/41
C07D237/26

【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区竹の台 5 丁目 1 2 - 2
【氏名】 福本 正司

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府守口市大久保町 4 丁目 2 7 - 1
【氏名】 山本 武志

【発明者】
【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区加島 3 丁目 1 3 - 1 2
【氏名】 岡庭 正格

【発明者】
【住所又は居所】 兵庫県西宮市高座町 1 4 - 5 6 - 4 0 2
【氏名】 田中 稔祐

【特許出願人】
【識別番号】 000002934
【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】
【識別番号】 100114041
【弁理士】
【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】
【識別番号】 100106323
【弁理士】
【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 005142
【納付金額】 21,000円

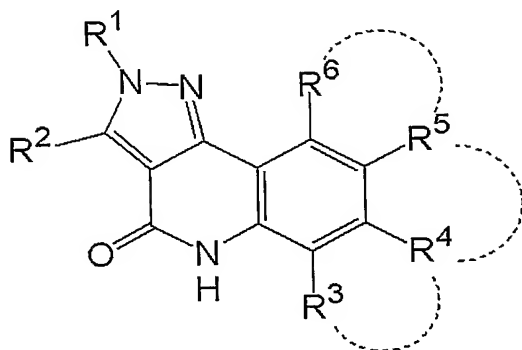
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9909276
【包括委任状番号】 0203423

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式

【化 1】



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基； R^2 は水素、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいヒドロキシまたは置換基を有していてもよいチオール； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって、(1)水素、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)ハロゲン、(5)置換基を有していてもよい炭化水素基、(6)置換基を有していてもよいアミノ、(7)置換基を有していてもよいヒドロキシまたは(8)置換基を有していてもよいチオールを示す。また、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

R^1 が、(1)(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(e) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(f) C_{1-6} アルキルスルホニル、(g)ハロゲン、(h)ヒドロキシ、(i)アミノ、(j)ニトロ、(k)カルボキシ、(l)シアノ、(m) C_{6-12} アリールオキシ、(n) C_{7-14} アラルキルオキシ、(o) C_{6-12} アリール-カルボニル、(p) C_{7-14} アラルキル-カルボニル、(q)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(r)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(s) C_{6-12} アリールアミノおよび(t) C_{7-14} アラルキルアミノ（以下、置換基B群と略記する）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル、(2)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリジル、(3)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいチアゾリルまたは(4)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリミジニル；

R^2 が、(1)水素、(2)(a) C_{1-6} アルキルまたは(b) C_{1-6} アルキル-カルボニルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノまたは(3)(a) C_{1-6} アルキルまたは(b) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ；

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が、同一または異なって(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(8)式： $-X(CH_2)_b-R^{11}$ （式中、Xは-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR¹²-、-OSO₂-、-NR¹²CO-、-NR¹²SO₂-、-CONR¹²-または-SO₂NR¹²-（R¹²は、水素または C_{1-6} アルキルを示す）、bは2ないし4の整数、R¹¹は(a)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す）で表される基；あるいは R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに(1)5ないし8員の同素環または(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環を形成する請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、(1)(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-3} アルキル、

(b)C₁₋₃ アルコキシ、(c)C₁₋₃ アルキル-カルボニルオキシ、(d)ハロゲン、(e)ヒドロキシ、(f)アミノおよび(g)シアノ（以下、置換基C群と略記する）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルまたは(2)前記置換基C群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリジル；

R²が、水素またはアミノ；

R³が、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4)C₁₋₆ アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシまたは(7)C₁₋₆ アルコキシ；

R⁴、R⁵およびR⁶が、同一または異なって(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4)C₁₋₆ アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7)C₁₋₆ アルコキシを有していてもよいC₁₋₆ アルコキシまたは(8)式： $-X(CH_2)_b-R^{11}$ （式中、Xは-O-、-NR¹²-、-OSO₂-、-NR¹²CO-、-NR¹²SO₂-、-CONR¹²-または-SO₂NR¹²-（R¹²は、水素またはC₁₋₆ アルキルを示す）、bは2ないし4の整数、R¹¹は(a)ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す）で表される基；あるいはR³とR⁴、R⁴とR⁵、およびR⁵とR⁶は隣接する炭素原子とともに(1)5ないし8員の同素環または(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環を形成する請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R¹が(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよいC₁₋₃ アルキル、(b)C₁₋₃ アルコキシ、(c)C₁₋₃ アルキル-カルボニルオキシ、(d)ハロゲン、(e)ヒドロキシ、(f)アミノ、(g)シアノで表される基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル；

R²が水素またはアミノ；

R³が水素；

R⁴、R⁵およびR⁶が、同一または異なって(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4)C₁₋₆ アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7)C₁₋₆ アルコキシを有していてもよいC₁₋₆ アルコキシまたは(8)式： $-X(CH_2)_b-R^{11}$ （式中、Xは-O-、-NR¹²-、-OSO₂-、-NR¹²CO-、-NR¹²SO₂-（R¹²は、水素またはC₁₋₆ アルキルを示す）、bは2ないし4の整数、R¹¹は(a)ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す）で表される基；あるいはR³とR⁴、R⁴とR⁵、およびR⁵とR⁶は隣接する炭素原子とともに(1)5ないし8員の同素環または(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環を形成する請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R¹が、(a)C₁₋₃ アルキル、(b)C₁₋₃ アルコキシ、(c)ハロゲンおよび(d)ヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】

R²が、水素またはアミノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】

R⁴が(1)水素、(2)C₁₋₆ アルコキシを有していてもよいC₁₋₆ アルコキシまたは(3)式： $-X'(C H_2)_{b'}-R^{11'}$ （式中、X'は-O-、-NH-、b'は2ないし4の整数、R^{11'}は(1')ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピペリジル、(2')ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピペラジニル、(3')ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(4')ヒドロキシまたはC₁₋₆ アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す）である請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R⁵が(1)水素、(2)C₁₋₆ アルコキシを有していてもよいC₁₋₆ アルコキシまたは(3)式： $-X'(C H_2)_{b'}-R^{11'}$ （式中、X'は-O-、-NH-、b'は2ないし4の整数、R^{11'}は(1')ヒドロキシまたはC

1-6 アルキルを有していてもよいピペリジル、(2')ヒドロキシまたはC₁₋₆アルキルを有していてもよいピペラジニル、(3')ヒドロキシまたはC₁₋₆アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(4')ヒドロキシまたはC₁₋₆アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)である請求項1記載の化合物。

【請求項9】

R⁶が水素またはC₁₋₆アルコキシを有していてもよいC₁₋₆アルコキシである請求項1記載の化合物。

【請求項10】

3-アミノ-7, 8-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル) アミノ]-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-{ [3-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) プロピル] アミノ}-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-{ [3-(4-モルホリニル) プロピル] アミノ}-2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンである請求項1記載の化合物。

【請求項11】

請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項12】

請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項13】

キナーゼ阻害剤である請求項12記載の医薬。

【請求項14】

S r c 阻害剤である請求項12記載の医薬。

【請求項15】

癌の予防・治療剤である請求項12記載の医薬。

【請求項16】

乳癌、腎臓癌、膀胱癌、口腔癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、前立腺癌または皮膚癌の予防・治療剤である請求項12記載の医薬。

【請求項17】

骨粗鬆症の予防・治療剤である請求項12記載の医薬。

【請求項18】

哺乳動物に対し、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするキナーゼ阻害方法。

【請求項19】

哺乳動物に対し、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法。

【請求項20】

キナーゼ阻害剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 2 1】

癌の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用
。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピラゾロキノロン誘導体およびその用途

【技術分野】

【0001】

本発明は、タンパクキナーゼ（チロシンキナーゼ等、特に、Src）阻害剤として有用なピラゾロキノロン誘導体およびその用途に関する。

【背景技術】

【0002】

タンパクキナーゼは、自己または他のタンパク質上のチロシン、セリンあるいはトレオニンをリン酸化することにより増殖、細胞間コミュニケーション、生存等に関与するシグナルを伝える。これらのシグナルは正常細胞の増殖、生存等に重要な役割を果たしている。しかし、癌細胞においてはタンパクキナーゼ活性を有する分子の遺伝子変異、過剰発現または活性化によりシグナルが調節されず、異常に亢進している。例えば、EGFR、HER2、IGFR、PDGFR等の受容体型チロシンキナーゼ、Src、FAK、Met等の非受容体型チロシンキナーゼ、Akt、craf、MEK等のセリントレオニンキナーゼは癌細胞において過剰発現または活性化され、また、例えばEGFR、Abl、Flt-3等のチロシンキナーゼ、bcr等のセリントレオニンキナーゼでは遺伝子の変異が報告されている（非特許文献1）。また、これらのタンパクキナーゼ遺伝子を正常細胞に導入し過剰発現させると癌化する。腫瘍形成、腫瘍増殖および腫瘍の悪性化とタンパクキナーゼによるシグナルの亢進は密接に関連している。したがって、タンパクキナーゼを阻害する化合物は、癌細胞の増殖を阻害または生存シグナルを遮断することなどにより、癌に対する予防・治療薬になると考えられる。

【0003】

タンパクキナーゼの異常は癌以外にも様々な疾病にも関与している。例えば、動脈硬化はPDGF受容体等からのシグナルが、腎炎はPDGF受容体等からのシグナルが、多発性硬化症はLck等からのシグナルが、エイズ等のウイルス性疾患はMos等からのシグナルが、乾癬はEGF受容体等からのシグナルが、糖尿病性網膜症はVEGF受容体等からのシグナルが、鼻炎はSyk等からのシグナルが、喘息はSyk、JAK3、IKKβ等からのシグナルが、緑内障はROCK等からのシグナルが、アレルギー性疾患はLyn等からのシグナルが、心不全はROCK等からのシグナルが、くも膜下出血はROCKやRho等からのシグナルが、インポテンツはROCK等からのシグナルが、パーキンソン病はJun等からのシグナルが、脳虚血疾患はJun、Src、GSK-3等からのシグナルが、心筋梗塞、狭心症などの虚血性心疾患はp38MAPキナーゼ等からのシグナルが、慢性間接リウマチはIKK1等からのシグナルが血栓症はPKCからのシグナルが、肥満はGSK-3、VEGF受容体等からのシグナルが、糖尿病はGSK-3等からのシグナルが、慢性閉塞性肺疾患はGSK-3等からのシグナルが、骨粗鬆症はSrc等からのシグナルが、移植に伴う拒絶反応にはLck等からのシグナルが関与している。したがって、これらのタンパクに対するキナーゼを阻害する化合物はこれらの疾病などに対する予防・治療薬になると考えられる。

【0004】

Srcファミリーは少なくとも9つのメンバー（Src、Fyn、Yes、Blk、Yrk、Fgr、Hck、LckおよびLyn）から成る非受容体型のチロシンキナーゼである（非特許文献2）。この中でSrcは特に癌との関連性が高い。例えば、Srcタンパク質を減少させると腫瘍増殖が阻害され（非特許文献3）、増加させると腫瘍増殖が促進される（非特許文献4）。また、Srcは大腸癌、乳癌、膵臓癌、卵巣癌、食道癌、肺癌、頭頸部癌および胃癌などにおいて活性が上昇しており（非特許文献5）、Srcが活性化した癌では転移性が高く予後が乏しいことが知られている（非特許文献6）。さらに、癌細胞においてSrcタンパク質を減少させるとVEGF産生量が減少する（非特許文献7）。血管内皮細胞においてはVEGFによる増殖シグナルにSrcが関与するため（非特許文献8）、Srcは血管新生にも重要な役割を果たしている。したがって、Src

は癌細胞の増殖を直接または血管新生を介して促進しており、Src を阻害する化合物は、例えば大腸癌、乳癌、膵臓癌、卵巣癌、食道癌、肺癌、頭頸部癌、胃癌などの癌に対する予防・治療薬になると考えられる。

また、Src 遺伝子を欠損したノックアウトマウスは破骨活性の欠損の疾患である大理石病を発症した（非特許文献 9）。これらのマウスでは、破骨細胞の数には変化はないが、その機能が損なわれていることが示された。また、破骨細胞における Src の発現は高く、骨粗鬆症は破骨細胞活性が骨芽細胞活性より優勢になることが要因である。したがって、Src を阻害する化合物は骨粗鬆症の予防・治療薬になると考えられる。また、破骨細胞の活性化により骨内に癌細胞が増殖できる空間ができることが骨転移に重要な役割を果たしているので、Src を阻害する化合物は癌細胞の骨転移の予防・治療薬にもなりうる（非特許文献 10）。

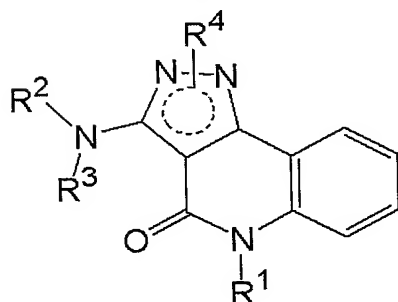
【0005】

キナーゼ阻害剤、特に Src 阻害剤について記載された文献として、例えば特許文献 1～3 があげられる。

また、本出願のピラゾロキノロン誘導体と類似する化合物を開示した文献として、例えば以下に示す文献がある。

特許文献 4 に炎症および肝不全の治療剤として、式

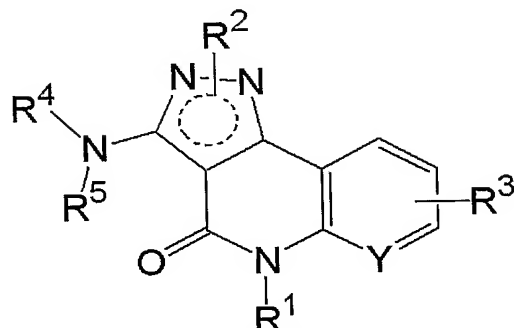
【化 1】



〔式中、R¹、R² および R³ は水素または低級アルキル、R⁴ は水素、低級アルキル、低級ハロアルキルまたは低級アルコキシカルボニル、破線はピラゾール環に共役二重結合を 2 個有することを示す。〕で表される化合物またはその塩が記載されている。

特許文献 5 には、慢性関節リウマチ、腎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、腰痛症の予防・治療剤として、式

【化 2】



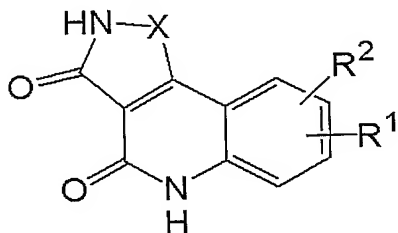
〔式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子及び低級アルコキシ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示し、R² は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を示し、R³ は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁴ および R⁵ は同一または異なって水素原子、低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、低級ア

ルケニル基、ホルミル基又はカルボキシ低級アルキル基を示す。また、上記 R^2 と R^4 は互いに結合して基-CH₂-CH₂-CO-または基-CH=CH-を形成してもよい。Yは-CH=基または窒素原子を示し、破線はピラゾール環に二重結合が2個存在することを示す。〕で表される化合物が記載されている。

【0006】

特許文献6には、虚血・高脂血症の予防・治療剤として、式

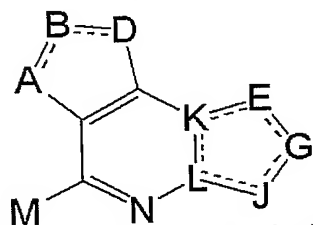
【化3】



〔式中、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、低級アルキル、低級アルコキシ等、Xは、-CH=C H-, -NH-等を示す。〕で表される化合物が記載されている。

特許文献7には、鬱病、躁病の予防・治療剤として、式

【化4】



〔式中、A、BおよびDは同一または異なって、窒素原子、酸素原子、硫黄原子等、EおよびGは同一または異なって、窒素原子、酸素原子、硫黄原子等、Jは窒素原子、置換基を有する炭素原子等、KおよびLは同一または異なって、炭素原子または窒素原子、Mは水素原子、置換基を有していてもよい水酸基等を示す。〕で表される化合物が記載されている。

【0007】

【非特許文献1】 ジーンズ アンド ディベラップメント (Genes and development), 第17巻, 第2998頁 (2003年)

【非特許文献2】 アニュアル レビュー オブ セル ディベラップメント エンド バイオロジー (Annual review of cell development and biology), 第13巻, 第513頁 (1997年)

【非特許文献3】 セル グロウス エンド ディファレンシエイション (Cell growth and differentiation), 第8巻, 第269頁 (1997年)

【非特許文献4】 セル グロウス エンド ディファレンシエイション (Cell growth and differentiation), 第8巻, 第1287頁 (1997年)

【非特許文献5】 バイオキミカ バイオフィジカ アクタ (Biochimica et biophysica acta), 第1602巻, 第114頁 (2002年)

【非特許文献6】 キャンサー リサーチ (Cancer Research), 第94巻, 第344頁 (2002年)

【非特許文献7】 ジャーナル バイオロジカル ケミストリー (Journal biological chemistry), 第273巻, 第1052頁 (1998年)

【非特許文献8】 モレキュラー セル (Molecular cell), 第4巻, 第915頁 (1999年)

【非特許文献9】 セル (Cell), 第64巻, 第693頁 (1991年)

【非特許文献10】 キャンサー リサーチ (Cancer Research), 第63巻, 第5028頁 (2003年)

【特許文献1】 特表2003-519127号

- 【特許文献2】 国際公開第W0 03/004492号パンフレット
 【特許文献3】 国際公開第W0 03/008409号パンフレット
 【特許文献4】 欧州特許出願公開第0476544号明細書
 【特許文献5】 特開平5-132484号公報
 【特許文献6】 国際公開第W0 95/32205号パンフレット
 【特許文献7】 国際公開第W0 01/42247号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

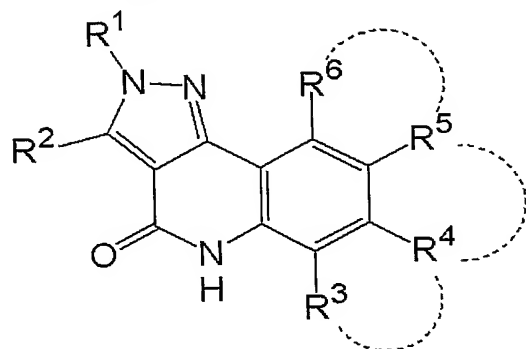
優れたキナーゼ阻害作用、特にSrc阻害作用を有する、医薬品として有用な化合物の開発が切望されている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、キナーゼ阻害作用、特にSrc阻害作用を有する複素環化合物について種々検討を行った結果、式

【化5】



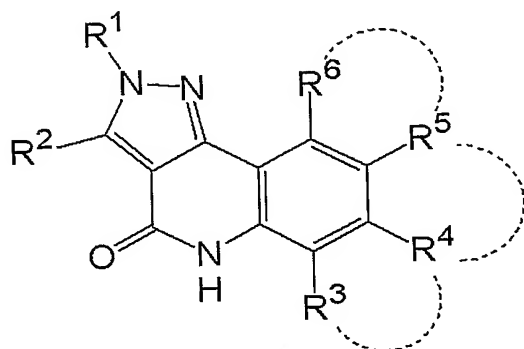
〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基； R^2 は水素、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいヒドロキシまたは置換基を有していてもよいチオール； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって、(1)水素、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)ハロゲン、(5)置換基を有していてもよい炭化水素基、(6)置換基を有していてもよいアミノ、(7)置換基を有していてもよいヒドロキシまたは(8)置換基を有していてもよいチオールを示す。また、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに環を形成してもよい。〕で表される化合物（以下、化合物(I)と略記することがある）またはその塩を始めて合成し、かつ、この化合物またはその塩が、その特異な化学構造に基づいて優れたキナーゼ阻害作用、特にSrc阻害作用を有することを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

【0010】

すなわち本発明は、

〔1〕式

【化6】



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基； R^2 は水素、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいヒドロキシまたは置換基を有していてもよいチオール； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって、(1)水素、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)ハロゲン、(5)置換基を有していてもよい炭化水素基、(6)置換基を有していてもよいアミノ、(7)置換基を有していてもよいヒドロキシまたは(8)置換基を有していてもよいチオールを示す。また、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに環を形成してもよい。]で表される化合物またはその塩；

[2] R^1 が、(1)(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(e) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(f) C_{1-6} アルキルスルホニル、(g)ハロゲン、(h)ヒドロキシ、(i)アミノ、(j)ニトロ、(k)カルボキシ、(l)シアノ、(m) C_{6-12} アリールオキシ、(n) C_{7-14} アラルキルオキシ、(o) C_{6-12} アリール-カルボニル、(p) C_{7-14} アラルキル-カルボニル、(q)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(r)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(s) C_{6-12} アリールアミノおよび(t) C_{7-14} アラルキルアミノ（以下、置換基B群と略記する）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル、(2)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリジル、(3)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいチアゾリルまたは(4)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリミジニル；

R^2 が、(1)水素、(2)(a) C_{1-6} アルキルまたは(b) C_{1-6} アルキル-カルボニルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノまたは(3)(a) C_{1-6} アルキルまたは(b) C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ；

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が、同一または異なって(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(8)式： $-X(CH_2)_b-R^{11}$ （式中、 X は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{12}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{12}CO-$ 、 $-NR^{12}SO_2-$ 、 $-CONR^{12}-$ または $-SO_2NR^{12}-$ （ R^{12} は、水素または C_{1-6} アルキルを示す）、 b は2ないし4の整数、 R^{11} は(a)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す）で表される基；あるいは R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに(1)5ないし8員の同素環または(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環を形成する前記〔1〕記載の化合物；

[3] R^1 が、(1)(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-3} アルキル、(b) C_{1-3} アルコキシ、(c) C_{1-3} アルキル-カルボニルオキシ、(d)ハロゲン、(e)ヒドロキシ、(f)アミノおよび(g)シアノ（以下、置換基C群と略記する）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルまたは(2)前記置換基C群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリジル；

R^2 が、水素またはアミノ；

R^3 が、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシまたは(7) C_{1-6} アルコキシ；

R^4 、 R^5 および R^6 が、同一または異なって(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(8)式： $-X(CH_2)_b-R^{11}$ （式中、 X は $-O-$ 、 $-NR^{12}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{12}CO-$ 、 $-NR^{12}SO_2-$ 、 $-CONR^{12}-$ または $-SO_2NR^{12}-$ （ R^{12} は、水素または C_{1-6} アルキルを示す）、 b は2ないし4の整数、 R^{11} は(a)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す）で表される基；あるいは R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに(1)5ないし8員の同素環または(2)窒素原子、酸素原子およ

び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環を形成する前記〔1〕記載の化合物;

〔4〕 R^1 が(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよい C_{1-3} アルキル、(b) C_{1-3} アルコキシ、(c) C_{1-3} アルキル-カルボニルオキシ、(d)ハロゲン、(e)ヒドロキシ、(f)アミノ、(g)シアノで表される基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル;

R^2 が水素またはアミノ;

R^3 が水素;

R^4 、 R^5 および R^6 が、同一または異なって(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(8)式: $-X(CH_2)_b-R^{11}$ (式中、 X は $-O-$ 、 $-NR^{12}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{12}CO-$ 、 $-NR^{12}SO_2-$ (R^{12} は、水素または C_{1-6} アルキルを示す)、 b は2ないし4の整数、 R^{11} は(a)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)で表される基;あるいは R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに(1)5ないし8員の同素環または(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環を形成する前記〔1〕記載の化合物;

〔5〕 R^1 が、(a) C_{1-3} アルキル、(b) C_{1-3} アルコキシ、(c)ハロゲンおよび(d)ヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルである前記〔1〕記載の化合物;

〔6〕 R^2 が、水素またはアミノ基である前記〔1〕記載の化合物;

〔7〕 R^4 が(1)水素、(2) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(3)式: $-X'(CH_2)_{b'}-R^{11'}$ (式中、 X' は $-O-$ 、 $-NH-$ 、 b' は2ないし4の整数、 $R^{11'}$ は(1')ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(2')ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジニル、(3')ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(4')ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)である前記〔1〕記載の化合物;

〔8〕 R^5 が(1)水素、(2) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(3)式: $-X'(CH_2)_{b'}-R^{11'}$ (式中、 X' は $-O-$ 、 $-NH-$ 、 b' は2ないし4の整数、 $R^{11'}$ は(1')ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(2')ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジニル、(3')ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(4')ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)である前記〔1〕記載の化合物;

〔9〕 R^6 が水素または C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシである前記〔1〕記載の化合物;

〔10〕3-アミノ-7, 8-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-

7- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2- (3-ヒドロキシフェニル) -7- { [3- (4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) プロピル] アミノ} -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2- (3-ヒドロキシフェニル) -7- { [3- (4-モルホリニル) プロピル] アミノ} -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オンである前記 [1] 記載の化合物;

[11] 前記 [1] 記載の化合物のプロドラッグ;

[12] 前記 [1] 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬;

[13] キナーゼ阻害剤である前記 [12] 記載の医薬;

[14] Src 阻害剤である前記 [12] 記載の医薬;

[15] 癌の予防・治療剤である前記 [12] 記載の医薬;

[16] 乳癌、腎臓癌、膀胱癌、口腔癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、前立腺癌または皮膚癌の予防・治療剤である前記 [12] 記載の医薬;

[17] 骨粗鬆症の予防・治療剤である前記 [12] 記載の医薬;

[18] 哺乳動物に対し、前記 [1] 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするキナーゼ阻害方法;

[19] 哺乳動物に対し、前記 [1] 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法;

[20] キナーゼ阻害剤を製造するための前記 [1] 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用;

[21] 癌の予防・治療剤を製造するための前記 [1] 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用等に関する。

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

R¹で表される「置換基を有していてもよいアリール」の「アリール」とは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₂アリールを示す。なかでも、フェニルが好ましい。

R¹で表される「置換基を有していてもよいアリール」の「置換基」としては、例えば、(1)(1')1ないし3個のハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) またはヒドロキシを有していてもよいC₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(2')C₂₋₆アルケニル (例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル等)、(3')C₂₋₆アルキニル (例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等)、(4')C₆₋₁₂アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)、(5')C₇₋₁₄アラールキル (例、ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)、(6')ヒドロキシ、(7')C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ等)、(8')C₆₋₁₂アリールオキシ (例、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、(9')C₇₋₁₄アラールキルオキシ (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ等)、(10')C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、sec-ブチルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、ペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシ等)、(11')C₂₋₆アルケニル-カルボニルオキシ (例、エテニルカルボニルオキシ、1-プロペニルカルボニルオキシ、2-プロペニルカルボニルオキシ等)、(12')C₂₋₆アルキニル-カルボニルオキシ (例、エチニルカルボニルオキシ等)、(13')C₁₋₆アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、(14')C₆₋₁₂アリールチオ (例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、(15')C₇₋₁₄アラールキルチオ (例、ベンジルチオ、フェネチルチオ、1-ナフチル

メチルチオ、2-ナフチルメチルチオ等)、(16')カルボキシ、(17')C₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等)、(18')C₂₋₆アルケニル-カルボニル(例、エテニルカルボニル、1-プロペニルカルボニル、2-プロペニルカルボニル等)、(19')C₂₋₆アルキニル-カルボニル(例、エチニルカルボニル、1-プロピニルカルボニル、2-プロピニルカルボニル等)、(20')C₆₋₁₂アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、(21')C₇₋₁₄アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、1-ナフチルメチルカルボニル、2-ナフチルメチルカルボニル等)、(22')C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、(23')C₂₋₆アルケニルオキシ-カルボニル(例、エテニルオキシカルボニル、1-プロペニルオキシカルボニル、2-プロペニルオキシカルボニル等)、(24')C₂₋₆アルキニルオキシ-カルボニル(例、エチニルオキシカルボニル、1-プロピニルオキシカルボニル、2-プロピニルオキシカルボニル等)、(25')C₆₋₁₂アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等)、(26')C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-ナフチルメトキシカルボニル、2-ナフチルメトキシカルボニル等)、(27')カルバモイル、(28')モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、sec-ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等)、(29')ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル等)、(30')C₁₋₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル等)、(31')C₂₋₆アルケニルスルホニル(例、エテニルスルホニル、1-プロペニルスルホニル、2-プロペニルスルホニル等)、(32')C₂₋₆アルキニルスルホニル(例、エチニルスルホニル、1-プロピニルスルホニル、2-プロピニルスルホニル等)、(33')アミノ、(34')モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等)、(35')ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ等)、(36')モノ-C₂₋₆アルケニルアミノ(例、エテニルアミノ、1-プロペニルアミノ、2-プロペニルアミノ等)、(37')ジ-C₂₋₆アルケニルアミノ(例、ジエテニルアミノ、ジ(1-プロペニル)アミノ、ジ(2-プロペニル)アミノ等)、(38')モノ-C₂₋₆アルキニルアミノ(例、エチニルアミノ、1-プロピニルアミノ、2-プロピニルアミノ等)、(39')ジ-C₂₋₆アルキニルアミノ(例、ジエチニルアミノ、ジ(1-プロピニル)アミノ、ジ(2-プロピニル)アミノ等)、(40')C₆₋₁₂アリールアミノ(例、フェニルアミノ、N-フェニル-N-メチルアミノ等)、(41')C₇₋₁₄アラルキルアミノ(例、ベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ等)、(42')ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(43')アジド、(44')ニトロ、(45')シアノ、(46')式:-(CH₂)_n-Q(式中、nは1ないし3の整数、Qは(a)(i)ヒドロキシ、(ii)ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を1ないし3個有していてもよいフェニルまたは(iii)C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)を有していてもよいピペリジル、(b)(i)ヒドロキシ、(ii)ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を1ないし3個有していてもよいフェニルまたは(iii)C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)を有していてもよいピペラジルまたは(c)(i)

ヒドロキシ、(ii)ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）を1ないし3個有していてもよいフェニルまたは(iii)C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）を有していてもよいモルホリニルを示す）で表される基、(47')C₁₋₄アルキレン（例、-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-等）、(48')C₁₋₄アルキレンジオキシ（例、-OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂CH₂O-等）（以下、置換基A群と略記する）から選ばれる置換基があげられる。置換基の数は1ないし5個であり、なかでも1ないし3個、とりわけ1または2個が好ましい。

【0012】

R¹で表される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」としては、例えば、5または6員の芳香族複素環基（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル等の5員の芳香族複素環基；2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル等の6員の芳香族複素環基等）、該5または6員の芳香族複素環基とベンゼン環が縮合してできる基（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾチアゾリル、3-ベンゾイソチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、3-ベンゾイソオキサゾリル、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル等）等があげられる。

【0013】

R¹で表される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「置換基」としては、例えば、前記置換基A群のものがあげられ、置換基の数は1ないし5個であり、なかでも1ないし3個、とりわけ1または2個が好ましい。

【0014】

R¹としては、(1)(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよいC₁₋₆アルキル、(b)C₁₋₆アルコキシ、(c)C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、(d)C₁₋₆アルコキシカルボニル、(e)C₁₋₆アルキル-カルボニル、(f)C₁₋₆アルキルスルホニル、(g)ハロゲン、(h)ヒドロキシ、(i)アミノ、(j)ニトロ、(k)カルボキシ、(l)シアノ、(m)C₆₋₁₂アリールオキシ、(n)C₇₋₁₄アラルキルオキシ、(o)C₆₋₁₂アリール-カルボニル、(p)C₇₋₁₄アラルキル-カルボニル、(q)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(r)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(s)C₆₋₁₂アリールアミノおよび(t)C₇₋₁₄アラルキルアミノ（以下、置換基B群と略記する）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル、(2)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリジル、(3)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいチアゾリルまたは(4)前記置換基B群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリミジニルなどが好ましい。

さらに、(1)(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよいC₁₋₃アルキル、(b)C₁₋₃アルコキシ、(c)C₁₋₃アルキル-カルボニルオキシ、(d)ハロゲン、(e)ヒドロキシ、(f)アミノおよび(g)シアノ（以下、置換基C群と略記する）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルまたは(2)前記置換基C群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいピリジルなどがより好ましい。

とりわけ、(a)1ないし3個のハロゲンまたはヒドロキシを有していてもよいC₁₋₃アルキル、(b)C₁₋₃アルコキシ、(c)C₁₋₃アルキル-カルボニルオキシ、(d)ハロゲン、(e)ヒドロキシ、(f)アミノ、(g)シアノで表される基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルが好ましく、特に(a)C₁₋₃アルキル、(b)C₁₋₃アルコキシ、(c)ハロゲンおよび(d)ヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニルが好ましい。

。

【0015】

R^2 で表される「置換基を有していてもよいアミノ」の「置換基」としては、例えば、(1)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(2)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{2-6} アルケニル(例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル等)、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{2-6} アルキニル(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等)、(4)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、(5)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-12} アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)および(6)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{7-11} アラルキル(例、ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等があげられる。これらの置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

【0016】

R^2 で表される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」の「置換基」としては、例えば、(1)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(2)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{2-6} アルケニル(例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル等)、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{2-6} アルキニル(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等)、(4)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、(5)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-12} アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)および(6)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{7-11} アラルキル(例、ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等があげられる。

【0017】

R^2 で表される「置換基を有していてもよいチオール」としては、例えば、(1)(1')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(2')(2')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{2-6} アルケニル(例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル等)、(3')(3')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{2-6} アルキニル(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等)、(4')(4')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、(5')(5')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-12} アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)、(6')(6')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{7-11} アラルキル(例、ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)、(7')(7')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等)、(8')(8')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{2-6} アルケニル-カルボニル(例、エテニルカルボニル、1-プロペニルカルボニル、2-プロペニルカルボニル等)、(9')(9')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{2-6} アルキニル-カルボニル(例、エチニルカルボニル、1-プロピニルカルボニル、2-プロピニルカルボニル等)、(10')(10')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、(11')(11')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_6

-₁₂アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、(12')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₁アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、1-ナフチルメチルカルボニル、2-ナフチルメチルカルボニル等)、(13')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、(14')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ-カルボニル (例、エテニルオキシカルボニル、1-プロペニルオキシカルボニル、2-プロペニルオキシカルボニル等)、(15')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルキニルオキシ-カルボニル (例、エチニルオキシカルボニル、1-プロピニルオキシカルボニル、2-プロピニルオキシカルボニル等)、(16')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキルオキシ-カルボニル (例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等)、(17')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₂アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等) および(18')前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₁アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-ナフチルメトキシカルボニル、2-ナフチルメトキシカルボニル等) から選ばれる置換基で置換されていてもよいチオール、(2)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル等)、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₂アリールスルホニル (例、ベンゼンスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等) 等があげられる。

【0018】

R²としては、(1)水素、(2)(a)C₁₋₆アルキルまたは(b)C₁₋₆アルキル-カルボニルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(3)(a)C₁₋₆アルキルまたは(b)C₁₋₆アルキル-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ等が好ましく、なかでも、水素またはアミノが好ましい。

【0019】

R³、R⁴、R⁵およびR⁶で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、(1)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(2)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルケニル (例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル等)、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルキニル (例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等)、(4)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、(5)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₂アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)、(6)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₁アラルキル (例、ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)、(7)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル (例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等)、(8)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルケニル-カルボニル (例、エテニルカルボニル、1-プロペニルカル

ボニル、2-プロペニルカルボニル等)、(9)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルキニル-カルボニル(例、エチニルカルボニル、1-プロピニルカルボニル、2-プロピニルカルボニル等)、(10)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、(11)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₂アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、(12)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₁アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、1-ナフチルメチルカルボニル、2-ナフチルメチルカルボニル等)、(13)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、(14)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ-カルボニル(例、エテニルオキシカルボニル、1-プロペニルオキシカルボニル、2-プロペニルオキシカルボニル等)、(15)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルキニルオキシ-カルボニル(例、エチニルオキシカルボニル、1-プロピニルオキシカルボニル、2-プロピニルオキシカルボニル等)、(16)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキルオキシ-カルボニル(例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等)、(17)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₂アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等)、(18)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₁アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-ナフチルメトキシカルボニル、2-ナフチルメトキシカルボニル等)、(19)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルケニル(例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルキニル(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₂アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₁アラルキル(例、ベンジル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルケニル-カルボニル(例、エテニルカルボニル、1-プロペニルカルボニル、2-プロペニルカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルキニル-カルボニル(例、エチニルカルボニル、1-プロピニルカルボニル、2-プロピニルカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₂アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₁アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル)

ル、フェネチルカルボニル、1-ナフチルメチルカルボニル、2-ナフチルメチルカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルケニルオキシカルボニル(例、エテニルオキシカルボニル、1-プロペニルオキシカルボニル、2-プロペニルオキシカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₂₋₆アルキニルオキシカルボニル(例、エチニルオキシカルボニル、1-プロピニルオキシカルボニル、2-プロピニルオキシカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₃₋₆シクロアルキルオキシカルボニル(例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等)、前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₂アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等)および前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₇₋₁₁アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-ナフチルメトキシカルボニル、2-ナフチルメトキシカルボニル等)でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル等があげられる。

【0020】

R³、R⁴、R⁵およびR⁶で表される「置換基を有していてもよいアミノ」の「置換基」としては、前記のR²で表される「置換基を有していてもよいアミノ」の「置換基」と同様の置換基があげられ、その置換基でモノまたはジ置換されていてもよい。

R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶で表される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」の「置換基」としては、前記のR²で表される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」の「置換基」と同様の置換基があげられる。

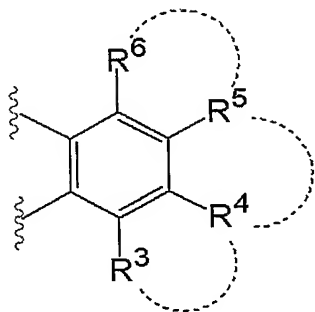
【0021】

R³、R⁴、R⁵およびR⁶で表される「置換基を有していてもよいチオール」としては、前記のR²で表される「置換基を有していてもよいチオール」と同様の置換基があげられる。

【0022】

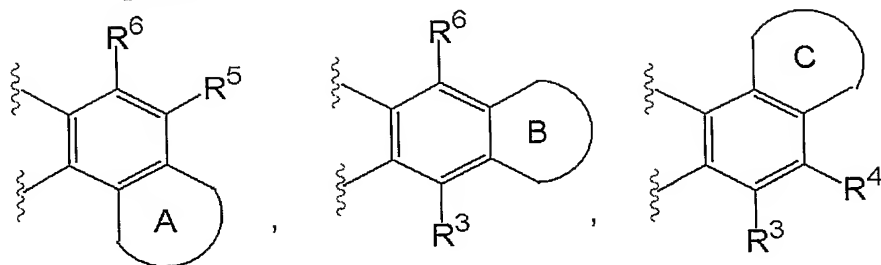
R³とR⁴、R⁴とR⁵、およびR⁵とR⁶は隣接する炭素原子とともに形成する環としては、例えば、(1)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい5ないし8員の同素環または(2)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環があげられる。すなわち、式

【化7】



で表される部分構造が、式

【化8】



〔式中、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同意義、環A、環Bおよび環Cはそれぞれ(1)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有しているもよい5ないし8員の同素環または(2)前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有しているもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環を示す。〕であるものがあげられる。

ここで、環A、環Bおよび環Cで表される、「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有しているもよい5ないし8員の同素環」の、「5ないし8員の同素環」としては、 C_5 - 8 シクロアルキル（例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン）、 C_5 - 8 シクロアルケン（例、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン）、 C_6 アリール（フェニル）等があげられる。

環A、環Bおよび環Cで表される、「前記置換基A群から選ばれる置換基を1ないし5個有しているもよい窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環」の、「窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環」としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、[1, 3] ジオキソール、[2, 3] ジヒドロ-1, 4-ジオキシン、[1, 4] オキサゼパム、[1, 4] チアゼパム等があげられる。

【0023】

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 としては、同一または異なって、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシを有しているもよい C_{1-6} アルコキシまたは(8)式： $-X(CH_2)_b-R^{11}$ （式中、XはO-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR¹²-、-OSO₂-、-NR¹²CO-、-NR¹²SO₂-、-CONR¹²-または-SO₂NR¹²-（R¹²は、水素または C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）を示す）、bは2ないし4の整数、R¹¹は(a)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル等）を有しているもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル等）を有しているもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル等）を有しているもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル等）を有しているもよいピロリジニルを示す）で表される基が好ましい。あるいは R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに(1)5ないし8員の同素環または(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有する5ないし8員の複素環を形成する場合も好ましい。

【0024】

特に R^3 としては、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシ等が好ましく、とりわけ、水素が好ましい。

【0025】

特に R^4 としては、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシを有しているもよい C_{1-6} アルコキシまたは(8)式： $-X(CH_2)_b-R^{11}$ （式中、XはO-、-NR¹²-、-OSO₂-、-NR¹²CO-、-NR¹²SO₂-（R¹²は、水素または C_{1-6} アルキルを示す）、bは2ないし4の整数、R¹¹は(a)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有しているもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有しているもよいピペ

ラジニル、(c)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)で表される基等が好ましい。とりわけ、(1)水素、(2) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(3)式: $-X'(CH_2)_{b'}-R^{11'}$ (式中、 X' は $-O-$ 、 $-NH-$ 、 b' は2ないし4の整数、 $R^{11'}$ は(1)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(2)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジル、(3)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(4)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)等が好ましい。

【0026】

特に R^5 としては、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(8)式: $-X(CH_2)_b-R^{11}$ (式中、 X は $-O-$ 、 $-NR^{12}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{12}CO-$ 、 $-NR^{12}SO_2-$ (R^{12} は、水素または C_{1-6} アルキルを示す)、 b は2ないし4の整数、 R^{11} は(a)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)で表される基等が好ましい。とりわけ、(1)水素、(2) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(3)式: $-X'(CH_2)_{b'}-R^{11'}$ (式中、 X' は $-O-$ 、 $-NH-$ 、 b' は2ないし4の整数、 $R^{11'}$ は(1)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(2)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジルまたは(3)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(4)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)等が好ましい。

【0027】

特に R^6 としては、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4) C_{1-6} アルキル、(5)アミノ、(6)ヒドロキシ、(7) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシまたは(8)式: $-X(CH_2)_b-R^{11}$ (式中、 X は $-O-$ 、 $-NR^{12}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{12}CO-$ 、 $-NR^{12}SO_2-$ (R^{12} は、水素または C_{1-6} アルキルを示す)、 b は2ないし4の整数、 R^{11} は(a)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペリジル、(b)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピペラジニル、(c)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいモルホリニルまたは(d)ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルを有していてもよいピロリジニルを示す)で表される基等が好ましい。とりわけ、水素または C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシが好ましい。

【0028】

化合物(I)としては、具体的には、3-アミノ-7, 8-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-{[3-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)プロピル]ア

ミノ} - 2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン、3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-[3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ} - 2, 5-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン等が好ましい例としてあげられる。

【0029】

化合物(I)の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

【0030】

化合物(I)は水和物および非水和物の何れであってもよい。該水和物としては、例えば、0.5水和物、1水和物、1.5水和物および2水和物等が挙げられる。

また、化合物(I)のR²がヒドロキシである場合には、その互変異性体も化合物(I)に包含する。

化合物(I)が光学活性体の混合物（ラセミ体）として得られる場合には、自体公知の光学分割手段により目的とする(R)体、(S)体に分離することができる。

化合物(I)は同位元素（例、³H、¹⁴C、³⁵S）などで標識されていてもよい。

【0031】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変換する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物〔例、化合物(I)のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等〕、化合物(I)のヒドロキシがアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物〔例、化合物(I)のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等〕、または、化合物(I)のカルボキシがエステル化、アミド化された化合物〔例、化合物(I)のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル

化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等] 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0032】

化合物(I)の製造法について以下に述べる。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のもの等があげられる。

本製造法で用いられるアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒としては、例えば、以下のような溶媒が用いられる。

アルコール系溶媒: メタノール、エタノールなど

エーテル系溶媒: ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど

炭化水素系溶媒: トルエン、ヘキサンなど

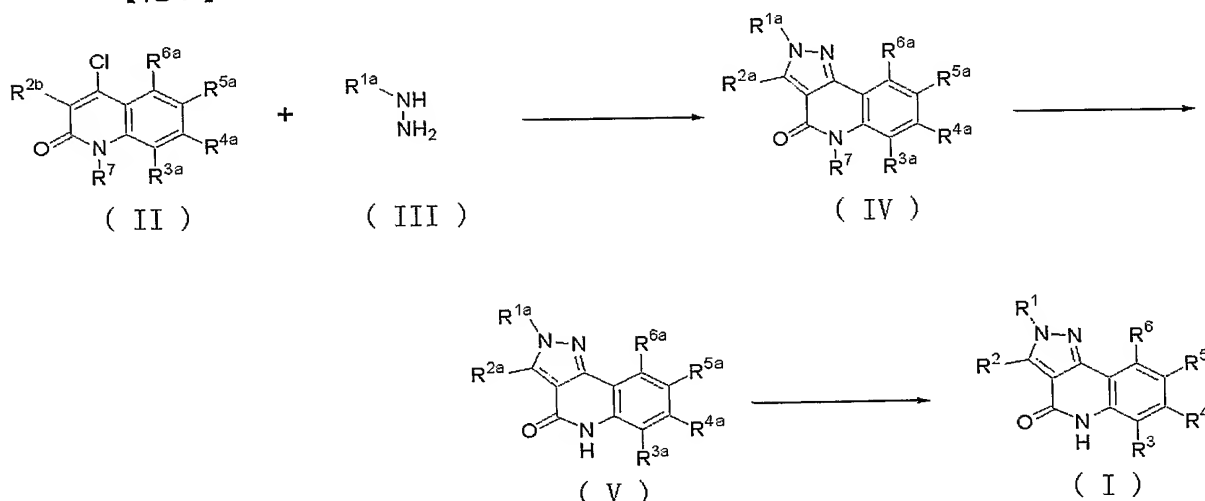
ハロゲン系溶媒: 塩化メチレン、ジクロロエタンなど

【0033】

本発明の化合物(I)およびその薬理的に許容される塩は、公知の方法またはそれに準ずる方法、例えばスキーム1によって製造することができる。

スキーム1

【化9】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は前記と同意義である。R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}およびR^{6a}は順にR¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶、あるいは適当な反応により順にR¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶に変換される基、R^{2b}はアルコキシカルボニル、アルコキシチオカルボニルまたはシアノ、R⁷はベンジル、4-メトキシベンジルなどの保護基を示す。]

【0034】

R^{2b}で表される「アルコキシカルボニル」とは、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニルがあげられる。

R^{2b}で表される「アルコキシチオカルボニル」とは、例えばメトキシチオカルボニル、エトキシチオカルボニル、プロポキシチオカルボニル、イソプロポキシチオカルボニル、ブトキシチオカルボニル、イソブトキシチオカルボニル、sec-ブトキシチオカルボニル、tert-ブトキシチオカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニルがあげられる。

化合物(II)と化合物(III)との反応により得られる化合物(IV)に対し脱保護反応を行い、化合物(V)を得、さらに適当な反応を行うことにより化合物(I)を製造することができる。

【0035】

【0035】
化合物(II)と化合物(III)またはその塩との反応による化合物(IV)の製造は、適当な溶媒中、塩基を用いることにより実施することができる。用いる溶媒としては、例えばアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。このとき化合物(II)1モルに対して、化合物(III)またはその塩は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、塩基は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

化合物 (I V) の脱保護による化合物 (V) の製造は適当な溶媒中、適当な脱保護試薬を作用させることにより行うことができる。例えば、 R^7 が 4-メトキシベンジル基である化合物 (I V) の場合、トリフルオロメタンスルホン酸、アニソール、トリフルオロ酢酸の混合物を作用させることにより化合物 (V) を製造することができる。このときトリフルオロ酢酸に対して、容量としてトリフルオロメタンスルホン酸は 0.1 ないし 1 倍量、アニソールは 0.1 ないし 1 倍量用いられる。このとき反応温度は、 -50 ないし 200°C 、好ましくは -20 ないし 100°C であり、反応時間は 0.5 ないし 96 時間好ましくは 0.5 ないし 72 時間である。 R^7 がベンジル基である化合物 (I V) の場合、臭化水素水および酢酸の混合物を作用させることにより化合物 (V) を製造することができる。このとき臭化水素の濃度は 5 ないし 50% であり、反応温度は、 -20 ないし 200°C 、好ましくは 0 ないし 100°C であり、反応時間は 0.5 ないし 96 時間、好ましくは 0.5 ないし 72 時間である。

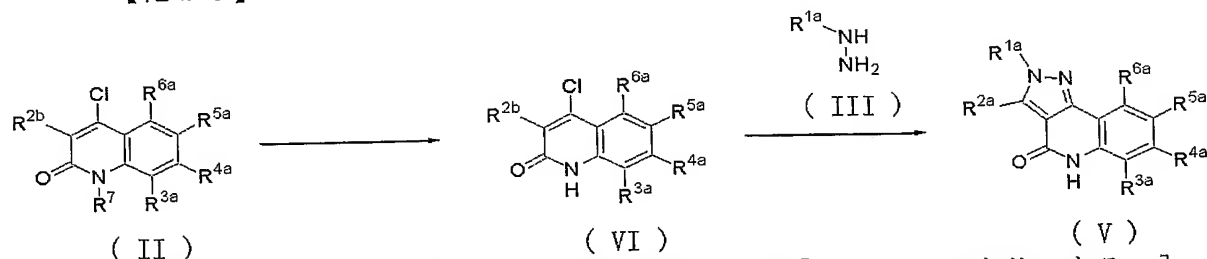
化合物 (V) から化合物 (I) への製造は、公知の方法、例えばアルキル化、アシル化、加水分解、酸化、還元、還元的アルキル化などの反応を必要に応じて適宜組み合わせて行うことにより実施することができる。 R^1a 、 R^2a 、 R^3a 、 R^4a 、 R^5a および R^6a が順に R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 である場合には、化合物 (V) は化合物 (I) に包含される。

【0036】

【0036】
 上記スキーム 1 の化合物 (V) は、例えば次のスキーム 2 によっても製造することができる。

スキーム 2

【化 1 0】



[式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{2b} および R^7 は前記と同意義である。]

化合物 (V) は、化合物 (II) の R⁷ 基の脱保護反応により得られる化合物 (VI) と (III) との反応により製造することができる。

化合物 (I I) の脱保護による化合物 (V I) の製造は適当な溶媒中、適当な脱保護試薬を作用させることにより行うことができる。例えば、R⁷ が 4-メトキシベンジル基である化合物 (I I) の場合、トリフルオロメタンスルホン酸、アニソール、トリフルオロ酢酸の混合物を作用させることにより化合物 (V I) を製造することができる。このときトリフルオロ酢酸に対して、容量としてトリフルオロメタンスルホン酸は 0.1 ないし 1 倍量、アニソールは 0.1 ないし 1 倍量用いられる。このとき反応温度は、-50 ないし 2

00℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間である。

【0037】

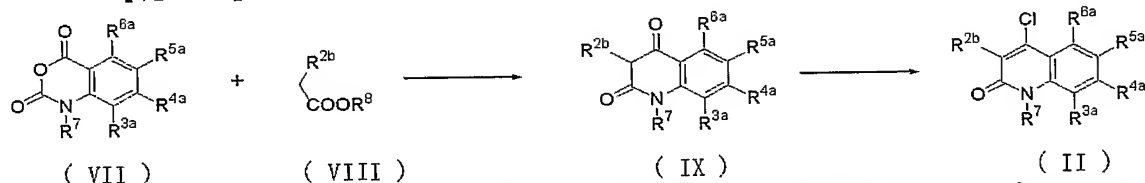
化合物(VI)と化合物(III)またはその塩との反応による化合物(V)の製造は、適当な溶媒中、塩基を用いることにより実施することができる。用いる溶媒としては、例えばアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。このとき化合物(VI)1モルに対して、化合物(III)またはその塩は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、塩基は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

【0038】

上記スキーム1およびスキーム2の原料となる化合物(II)は、例えば次のスキーム3によって製造することができる。

スキーム3

【化11】



[式中、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{2b} および R^7 は前記と同意義であり、 R^8 は低級アルキルを示す。]

R^8 で表される「低級アルキル」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキルを示す。

化合物(II)は化合物(VII)と化合物(VIII)によって製造される化合物(IX)のクロル化により製造することができる。

化合物(VII)と化合物(VIII)による化合物(IX)の製造は、適当な溶媒中、塩基を用いることにより実施することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等の無機塩基が挙げられる。このとき化合物(VII)1モルに対して、化合物(VIII)は0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量用いられ、塩基は0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし3モル当量用いられる。このとき反応温度は、0ないし200℃、好ましくは50ないし150℃であり、反応時間は1ないし96時間、好ましくは1ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

【0039】

化合物(IX)のクロル化による化合物(II)の製造は、無溶媒または適当な溶媒中、クロル化剤を作用させることにより行うことができる。また、このとき3級アミンなどを添加することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒等が挙げられる。用いるクロル化剤としては、オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニルなどが挙げられる。添加する3級アミンなどとしては、N,N-ジエチルアニリン、N,N-ジメチルアニリン、トリプロピルアミン、炭酸エチレン、無水マレイン酸などが挙げられる。このとき化合物(IX)1モルに対して、クロル化剤は1ないし50モル当量、好ましくは3ないし10モル当量用いられ、添加する3級アミンなど

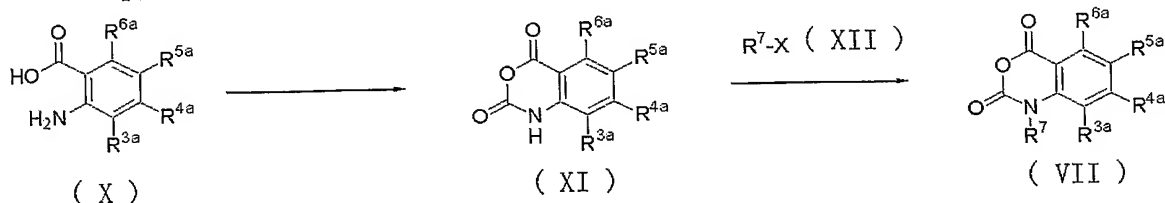
は1ないし10モル当量、好ましくは3ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、0ないし200℃、好ましくは0ないし150℃であり、反応時間は0.5ないし96時間好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

【0040】

上記スキーム3の原料となる化合物(VII)は、例えば次のスキーム4によって製造することができる。

スキーム4

【化12】



[式中、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} および R^7 は前記と同意義である。Xは塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。]

化合物(VII)は、それ自体公知または公知の方法に準じて製造される化合物(X)より製造される化合物(XI)に対し、化合物(XII)を作用させることにより製造することができる。

化合物(X)から化合物(XI)への反応は適当な溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、適当なカルボニル化剤を作用させることにより実施することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジメチルホルムアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。用いるカルボニル化剤としては、トリホスゲン、ホスゲンなどが挙げられる。このとき化合物(X)1モルに対して、カルボニル化剤は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、塩基は0ないし10モル当量、好ましくは0ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

【0041】

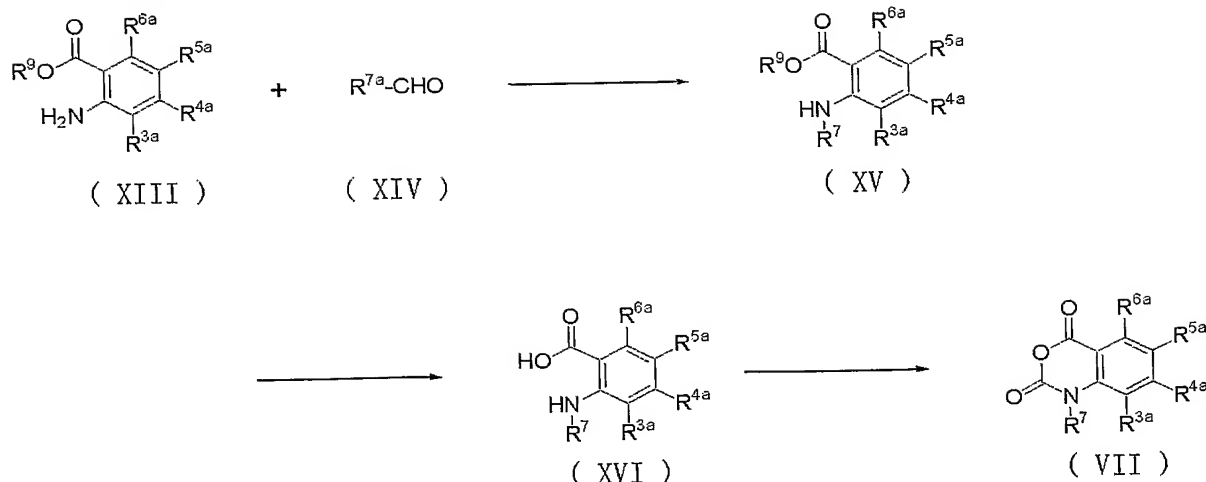
化合物(VII)は、化合物(XI)と化合物(XII)とを溶媒中、塩基の存在下反応させることにより製造することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が挙げられる。このとき化合物(XI)1モルに対して、化合物(XII)は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、塩基は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

【0042】

上記スキーム3の原料となる化合物(VII)は、例えば次のスキーム5によっても製造することができる。

スキーム5

【化 13】



[式中、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} および R^7 は前記と同意義である。 R^9 は水素、低級アルキル、ベンジルを示し、 R^{7a} はフェニル、4-メトキシフェニルを示す。]

R^9 で表される「低級アルキル」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキルを示す。

化合物(VII)は、化合物(XIII)と化合物(XIV)により得られる化合物(XV)から製造される化合物(XVI)のカルボニル化により製造することができる。

化合物(XV)は、それ自体公知であるか公知の方法に準じて製造される化合物(XIII)と化合物(XIV)を用いて、還元的アミノ化反応の条件により製造することができる。還元的アミノ化反応は、例えばエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、酢酸等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、化合物(XIII)と化合物(XIV)を、金属水素錯体化合物(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下反応させることにより実施することができる。このとき化合物(XIII)1モルに対して、化合物(XIV)は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、金属水素錯体化合物は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、0ないし200℃、好ましくは20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0043】

化合物(XV)の R^9 が水素原子の場合、化合物(XV)は化合物(XVI)となる。化合物(XV)の R^9 が水素原子ではない場合には、公知の方法、例えばアルカリ加水分解反応、酸加水分解反応、または接触水素添加反応などにより、化合物(XV)から化合物(XVI)を製造することができる。

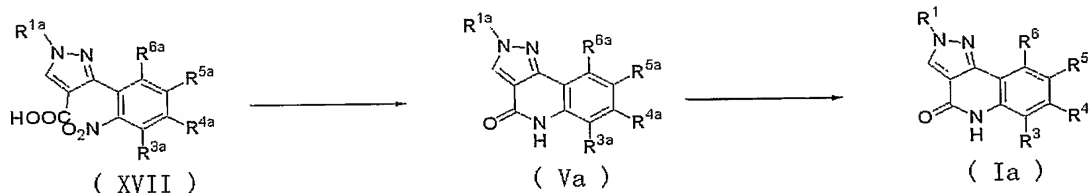
化合物(XVI)から化合物(VII)への反応は適当な溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、適当なカルボニル化剤を作用させることにより実施することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。用いるカルボニル化剤としては、トリホスゲン、ホスゲンなどが挙げられる。このとき化合物(XVI)1モルに対して、カルボニル化剤は0.5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、塩基は0ないし10モル当量、好ましくは0ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

【0044】

また、本発明の R^2 が水素原子である化合物 (I a) およびその薬理的に許容される塩は、公知の方法またはそれに準ずる方法、例えばスキーム 6 によって製造することができる。

スキーム 6

【化 1 4】



[式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{6a} は前記と同意義である。]

化合物 (I a) は、化合物 (XVII) より製造される化合物 (Va) に対し適当な反応を行うことにより製造することができる。

化合物 (Va) は化合物 (XVII) のニトロ基を還元することにより生じるアミノ基とカルボキシル基が反応することにより製造することができる。化合物 (XVII) の還元は、例えば、接触水素添加などの公知の方法で実施することができる。接触水素添加の場合、化合物 (XVII) を溶媒中、触媒存在下、水素雰囲気下にて実施することができる。用いる溶媒としては、例えばアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる触媒としては、パラジウム/活性炭などが挙げられる。このとき反応温度は、 -50 ないし 200°C 、好ましくは 0 ないし 100°C であり、反応時間は 0.5 ないし 96 時間、好ましくは 0.5 ないし 72 時間で、より好ましくは 1 ないし 24 時間である。

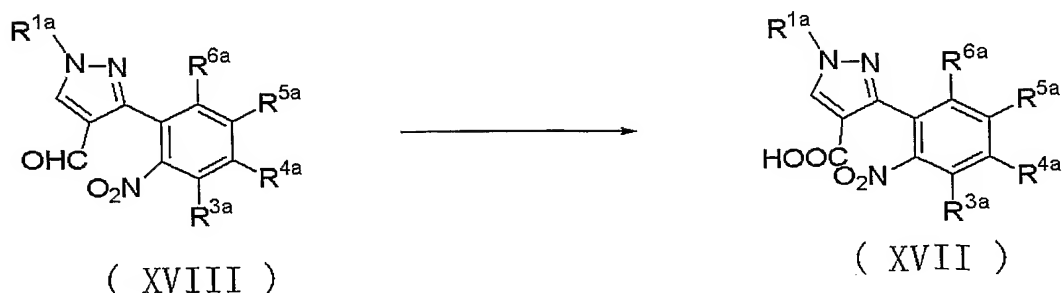
化合物 (Va) から化合物 (I a) の製造は、公知の方法、例えばアルキル化、還元、還元アルキル化、酸化、アシル化、加水分解などの反応を必要に応じて適宜組み合わせることにより実施することができる。また、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{6a} が順に R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 である場合には、化合物 (Va) は化合物 (I a) に包含される。

【0045】

上記スキーム 6 の原料となる化合物 (XVII) は、例えば次のスキーム 7 によって製造することができる。

スキーム 7

【化 1 5】



[式中、 R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{6a} は前記と同意義である。]

化合物 (XVIII) に適当な溶媒中、酸化剤を作用させることにより化合物 (XVII) を製造することができる。用いる溶媒としては、例えば、ピリジン、水あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。用いる酸化剤としては、例えば過マンガン酸カリウム、クロム酸、重クロム酸カリウムなどが挙げられる。このとき化合物 (XVIII) 1 モルに対して、酸化剤は 0.5 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量用いられる。このとき反応温度は、 -50 ないし 200°C 、好ましくは -20 ないし 100°C であ

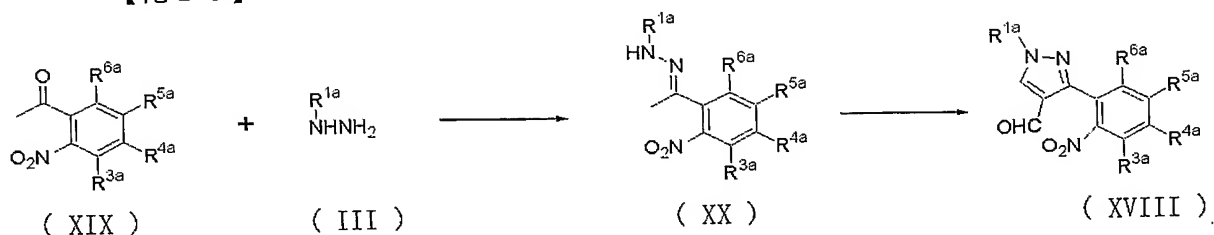
り、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

【0046】

上記スキーム7の原料となる化合物(XVII I)は、例えば次のスキーム8によって製造することができる。

スキーム8

【化16】



[式中、 R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} および R^{6a} は前記と同意義である。]

化合物(XVII I)は、それ自体公知であるか公知の方法に準じて製造される化合物(XIX)と化合物(III)より製造される化合物(XX)を原料に製造することができる。

化合物(XIX)と化合物(III)から化合物(XX)への反応は適当な溶媒中混合することにより実施することができる。用いる溶媒としては、例えば酢酸、ギ酸などが挙げられる。このとき反応温度は、 -50 ないし 200°C 、好ましくは 0 ないし 100°C であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

化合物(XX)から化合物(XVII I)への反応は、適当な溶媒中、ホルミル化剤を作用させることにより実施することができる。用いる溶媒としては、オキシ塩化リン、N、N-ジメチルホルムアミド、1,2-ジクロロエタンなどが挙げられ、ホルミル化剤としては、オキシ塩化リンとN、N-ジメチルホルムアミドから調製できる(クロロメチレン)ジメチルアンモニウム塩酸塩(ヴィルスマイヤーズ試薬)などが挙げられる。このとき化合物(XX)1モルに対して、ホルミル化剤は1ないし10モル当量、好ましくは2ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、 -50 ないし 200°C 、好ましくは 0 ないし 100°C であり、反応時間は0.5ないし96時間、好ましくは0.5ないし72時間で、より好ましくは1ないし24時間である。

【0047】

前記反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。これらの保護基の導入および除去は、自体公知の反応、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodara W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載の方法などに準じて行えばよい。

いずれの場合にも、さらに所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物(I)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年(丸善出版)等に記載の方法が採用される。

【0048】

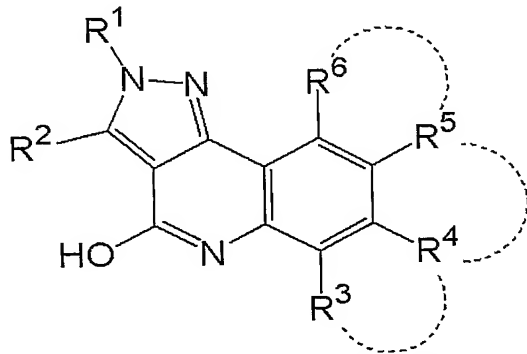
上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

化合物(I)が、コンフィギュレーションナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により(S)体および(R)体に分離することができる。

化合物(I)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

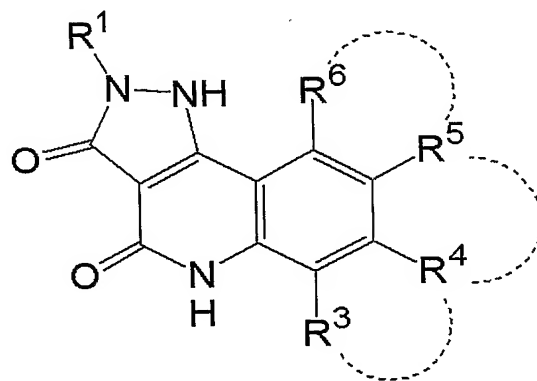
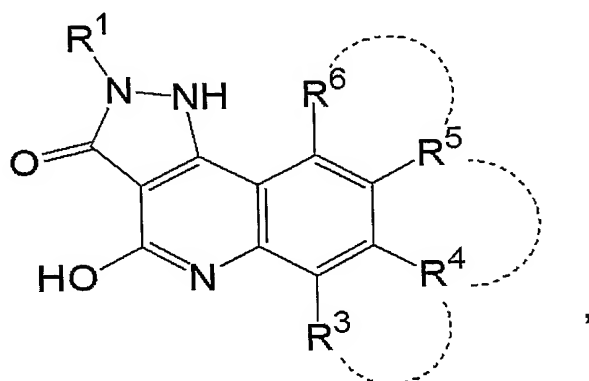
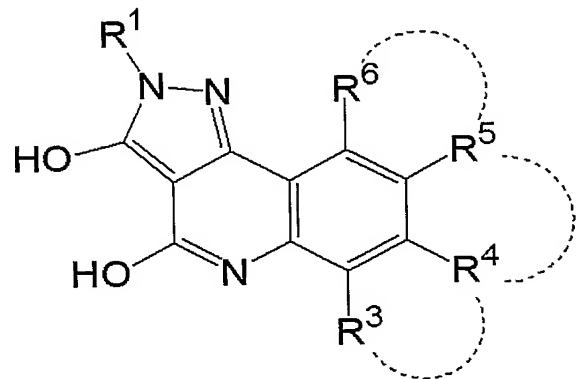
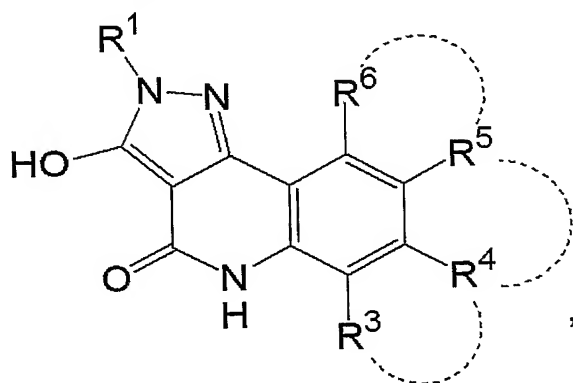
化合物(I)に互変異性体が存在する場合、例えば、

【化17】



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕として、また特にR²がヒドロキシのとき、化合物(I)は、

【化18】



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕として存在することがあるが、これらの互変異性体も、本出願の化合物(I)に包含される。

【0049】

化合物(I)またはその塩（以下、「本発明の化合物」と略する）は、動物とりわけ哺乳動物（例、ヒト、サル、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス等）に対して優れたキナーゼ阻害作用、特に優れたSrc阻害作用を有し、毒性（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性）は低い。従って、本発明

の化合物は、種々の癌（なかでも乳癌、前立腺癌、膵癌、胃癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病等）、アテローム性動脈硬化症、血管新生（例、固形癌および肉腫の成長にともなう血管新生、腫瘍の転移にともなう血管新生、および糖尿病性網膜症にともなう血管新生等）、ウイルス性疾患（HIV感染等）等の異常な細胞増殖による疾患に対する安全な予防または治療剤として用いることができる。

本発明の化合物は、癌、特に乳癌、前立腺癌、膵癌、胃癌、肺癌、結腸癌、大腸癌等の予防・治療のための抗癌剤として有用である。

また、本発明の化合物は、Src阻害作用に基づいて、骨・関節疾患（例、変形関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症等）等の予防・治療剤として用いることもできる。

【0050】

医薬組成物の中に本発明の化合物とともに他の活性成分、例えば下記のホルモン療法剤、抗癌剤（例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤等）等を含ませてもよい。

本発明の化合物を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたって、投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤等として経口的、あるいは注射剤、坐剤、ペレット等として非経口的に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与あるいは直接病巣への投与を含む。

本発明の化合物の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば乳癌、前立腺癌を持つ患者（体重40ないし80 kg）に抗癌剤として経口投与する場合、例えば1日0.5～100 mg/kg体重、好ましくは1日1～50 mg/kg体重、さらに好ましくは1日1～25 mg/kg体重である。この量を1日1回または2～3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤；またはシロップ剤、注射剤等の液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

【0051】

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0052】

医薬組成物は、剤型、投与方法、担体等により異なるが、本発明の化合物を製剤全量に対して通常0.1～95 % (w/w) 含有させることにより、常法に従って製造することができる。

また、(1)本発明の化合物の有効量を投与することと、(2)(a)他の抗癌剤の有効量を投与すること、(b)ホルモン療法剤の有効量を投与すること、および(c)非薬剤療法から成る群から選ばれる1～3種とを組み合わせることにより、より効果的に癌を予防・治療することができる。非薬剤療法としては、例えば、手術、放射線療法、遺伝子療法、温熱療法、凍結療法、レーザー灼熱療法等が用いられ、これらを2種以上組み合わせることもできる。

【0053】

例えば、本発明化合物は、他のホルモン療法剤、抗癌剤（例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤）等（以下、併用薬物と略記する）とを併用して使用することができる。

本発明の化合物は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに前記併用薬物

の一つまたは幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強させることができる。

【0054】

該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロトリニアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メバルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユープロレリン等）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン等）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド等）、 5α -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリド等）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン等）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アピラテロン等）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾール等）等が用いられ、なかでもLH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユープロレリン等）が好ましい。

該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤等が用いられる。

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン等が用いられる。

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル等）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾプリン、アンバムスチン等が用いられる。

【0055】

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン等が用いられる。

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン等が用いられる。

該「免疫療法剤（BRM）」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージ

コロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール等が用いられる。

該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が用いられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ハレグリン (HER2リガンド) 等〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) -1、IGF-2等〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10等〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF β (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)等〕等があげられる。

【0056】

該「細胞増殖因子の受容体」としては、前記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体 (HER2)、インシュリン受容体、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2等があげられる。

該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、トラスツズマブ (ハーセプチン (商標) ; HER2抗体)、メシル酸イマチニブ、ZD1839またはセツキシマブ等があげられる。

前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼI阻害薬 (例、イリノテカン、トポテカン等)、トポイソメラーゼII阻害薬 (例えば、ソブゾキサン等)、分化誘導剤 (例、レチノイド、ビタミンD類等)、血管新生阻害薬、 α -ブロッカー (例、塩酸タムスロシン等) 等も用いることができる。

前記した中でも、併用薬としては、LH-RHアゴニスト (例、酢酸ゴセレリン、プセレリン、リュープロレリン等)、トラスツズマブ (HER2抗体) 等が好ましい。

【0057】

本発明の化合物と併用薬物との併用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の化合物と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていけばよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与 (例えば、本発明の化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与) 等が用いられる。以下、これらの投与形態をまとめて、本発明の併用剤と略記する。

【0058】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または (および) 前記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的 (例、局

所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬組成物に使用されるものと同様のものを使用することができる。

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

【0059】

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間等により異なるが、例えば、乳癌の患者(成人、体重約60 kg)一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01~約1000 mg/kg、好ましくは約0.01~約100 mg/kg、より好ましくは約0.1~約100 mg/kg、とりわけ約0.1~約50 mg/kgを、なかでも約1.5~約30 mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1 kg体重あたり約0.001~2000 mg、好ましくは約0.01~500 mg、さらに好ましくは、約0.1~100 mg程度であり、これを通常1日1~4回に分けて投与する。

【0060】

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分~3日以内、好ましくは10分~1日以内、より好ましくは15分~1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が用いられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分~1日以内、好ましくは10分~6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が用いられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001~200 mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約0.005~100 mg/kgを1日量として経口投与する。

また、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を、例えば(1)手術、(2)アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法、(3)遺伝子療法、(4)温熱療法、(5)凍結療法、(6)レーザー焼灼法、(7)放射線療法等の非薬剤療法と組み合わせることもできる。

例えば、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を手術等の前または後に、あるいはこれら2、3種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、耐性発現の阻止、無病期(Disease-Free Survival)の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果が

得られる。

【0061】

また、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤による治療と、支持療法〔(i)各種感染症の併発に対する抗生物質（例えば、パンスポリン等の β -ラクタム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系等）の投与、(ii)栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、(iii)疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv)悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与および(v)癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与等〕を組み合わせることもできる。

前記の処置を施す前または施した後に、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を経口投与（徐放性を含む）、静脈内投与（bolus、infusion、包接体を含む）、皮下および筋注（bolus、infusion、徐放性を含む）、経皮、腫瘍内および近位投与によって投与するのが好ましい。

手術等の前に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、例えば、手術等の約30分～24時間前に1回投与することもできるし、あるいは手術等の約3ヶ月～6ヶ月前に1～3サイクルに分けて投与することもできる。このように、手術等の前に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与することにより、例えば癌組織を縮小させることができるので、手術等がしやすくなる。

手術等の後に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、手術等の約30分～24時間後に、例えば数週間～3ヶ月単位で反復投与することができる。このように、手術等の後に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与することにより、手術等の効果を高めることができる。

【実施例】

【0062】

以下に参考例、実施例、製剤例および試験例を挙げて、本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、UV検出器またはTLC（Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。TLCの観察においては、TLCプレートとしてメルク社製のキーゼルゲル60F₂₅₄プレートを使用した。カラムには、富士シリシア社製のシリカゲルまたはプロピルアミノ化されたシリカゲルを用いた。NMRスペクトルは、プロトンNMRを示し、内部標準としてテトラメチルシランを用いてVARIAN Gemini-200（200 MHz型スペクトロメーター）、VARIAN Mercury-300（300 MHz型スペクトロメーター）またはBruker AVANCE300（300 MHz型スペクトロメーター）で測定し、 δ 値をppmで表した。

参考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

Bzl : ベンジル
PMB : 4-メトキシベンジル
s : シングレット
br : ブロード（幅広い）
d : ダブレット
t : トリプレット
dd : ダブルダブレット
dt : ダブルトリプレット
sept : セプテット
m : マルチプレット
J : カップリング定数
Hz : ヘルツ
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

また、 $^1\text{H-NMR}$ について、水酸基やアミノ基などのプロトンにおいて非常に緩やかなピークについては記載していない。

下記の参考例および実施例においてHPLC-マスペクトル(LC-MS)は以下の条件により測定した。

測定機器: ウォータース社 Micromass ZQ-Alliance HT

カラム: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm , 1.5 X 35 mm

溶媒: A液; 0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液; 0.04%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00分(A液/B液=90/10), 2.00分(A液/B液=5/95), 2.75分(A液/B液=5/95), 2.76分(A液/B液=90/10), 3.45分(A液/B液=90/10)

注入量: 2 μl 、流速: 0.5 ml/min、検出法: UV 220 nm

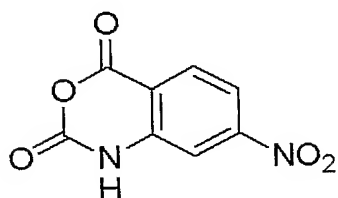
イオン化法: 電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)

【0063】

参考例 1

7-ニトロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

【化19】



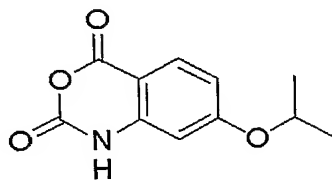
4-ニトロアントラニル酸 (9.11 g)、トリホスゲン (4.92 g) およびテトラヒドロフラン (240 ml) の混合物を 45 °C で 10 時間攪拌した。析出した固体を濾取して、テトラヒドロフランで洗浄後乾燥して、表題化合物 (7.00 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.85(1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.95(1H, dd, $J=8.6$, 2.3 Hz), 8.15(1H, d, $J=8.6$ Hz), 12.07(1H, br).

参考例 2

7-イソプロポキシ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

【化20】



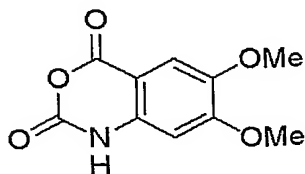
参考例 1 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40(6H, d, $J=6.0$ Hz), 4.69(1H, sept, $J=6.0$ Hz), 6.53(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.77(1H, dd, $J=8.7$, 2.4 Hz), 7.97(1H, d, $J=8.7$ Hz).

参考例 3

6, 7-ジメトキシ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

【化21】



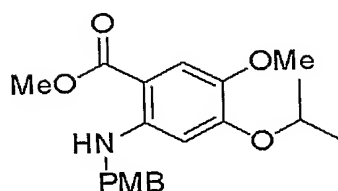
参考例 1 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.80(3H, s), 3.86(3H, s), 6.63(1H, s), 7.24(1H, s), 11.56(1H, s).

参考例 4

4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)アミノ安息香酸メチル

【化 2 2】



2-アミノ-4-イソプロポキシ-5-メトキシ安息香酸メチル (12.67 g)、4-メトキシベンズアルデヒド (7.90 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (150 ml) および酢酸 (3 ml) の混合物を 8 時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (13.4 g) を加え 1 晩攪拌した。反応混合物に 4-メトキシベンズアルデヒド (1.98 g) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.35 g) を加えさらに 1 日攪拌した。反応混合物を減圧下に約半分まで濃縮した後、5%炭酸ナトリウムを加えて pH を 8~9 に調節した。水を加えて析出した固体を濾取して、水洗後乾燥して、表題化合物 (18.9 g) を得た。

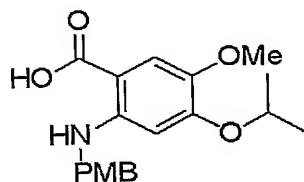
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.27 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.78 (6H, s), 3.83 (3H, s), 4.34-4.47 (3H, m), 6.09 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.99 (1H, br).

【0064】

参考例 5

4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)アミノ安息香酸

【化 2 3】



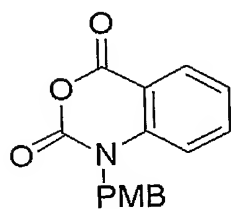
4-イソプロポキシ-5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)アミノ安息香酸メチル (18.9 g)、メタノール (50 ml)、テトラヒドロフラン (150 ml) および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml) を室温で 1 晩攪拌した後、12 時間加熱還流した。減圧下に溶媒を濃縮後、1 規定塩酸および 5%クエン酸を加えて、pH を約 6 に調節した。析出した固体を濾取、水洗後、乾燥して、表題化合物 (18.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.26 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.38-4.48 (3H, m), 6.07 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41 (1H, s).

参考例 6

1-(4-メトキシベンジル)-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオン

【化 2 4】



2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオン (18.7 g)、水素化ナ

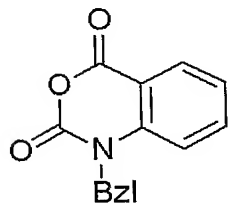
トリウム（油性、約 66%、4.8 g）および N, N-ジメチルホルムアミド（70 ml）の混合物に塩化 4-メトキシベンジル（17.6 ml）を滴下し、室温で 1 晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し表題化合物（26.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.79 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 7.14-7.30 (4H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.14-8.20 (1H, m).

参考例 7

1-ベンジル-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

【化 25】



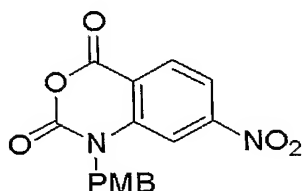
参考例 6 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 5.31 (2H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.24-7.41 (6H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 8.15-8.22 (1H, m).

参考例 8

1-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

【化 26】



参考例 6 と同様な反応により表題化合物を得た。

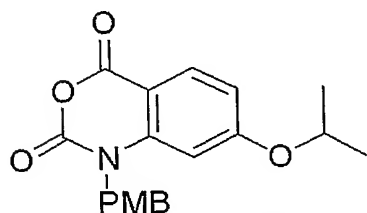
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 3.72 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.89-6.94 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

【0065】

参考例 9

7-イソプロポキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

【化 27】



参考例 6 と同様な反応により表題化合物を得た。

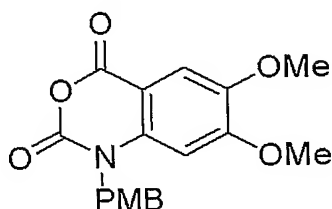
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.30 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.54 (1H, sept, $J=6.0$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J=8.7, 2.1$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

参考例 10

6, 7-ジメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2H-3, 1-ベンゾオキサジン

- 2, 4 (1H) - ジオン

【化 28】



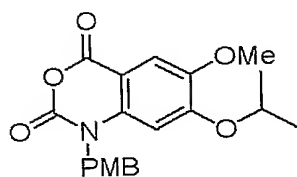
参考例 6 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.71(3H, s), 3.79(3H, s), 3.80(3H, s), 5.26(2H, s), 6.80(1H, s), 6.90(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34(1H, s), 7.37(2H, d, $J=8.3$ Hz).

参考例 11

7-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオン

【化 29】



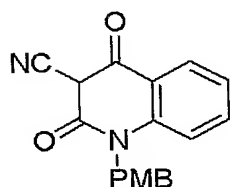
参考例 1 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 1.28(6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.78(3H, s), 3.87(3H, s), 4.43(1H, sept, $J=6.0$ Hz), 5.21(2H, s), 6.52(1H, s), 6.87(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.44(1H, s).

参考例 12

1-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化 30】



シアノ酢酸エチル (7.9 ml) の N, N-ジメチルアセタミド (150 ml) 溶液に水素化ナトリウム (油性、約 66%, 3.0 g) を加え、さらに 1-(4-メトキシベンジル)-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオン (21.0 g) の N, N-ジメチルアセタミド (50 ml) 溶液を加え、120℃で19時間攪拌した。冷却後、減圧下に濃縮し、残渣に水を加えた。エーテルで洗浄後、水層に1規定塩酸を加えて酸性にした。析出した固体を濾取して、水洗後、乾燥して表題化合物 (8.1 g) を得た。

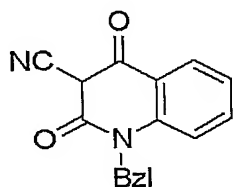
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.70(3H, s), 5.37(2H, s), 6.82-8.12(8H, m).

【0066】

参考例 13

1-ベンジル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化 3 1】



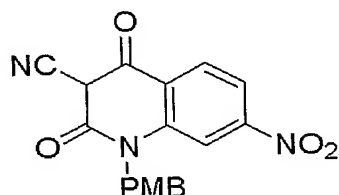
参考例 1 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 5.45 (2H, s), 7.16–7.37 (7H, m), 7.55–7.64 (1H, m), 8.05–8.13 (1H, m).

参考例 1 4

1-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化 3 2】



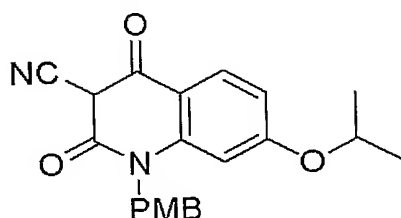
参考例 1 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.71 (3H, s), 5.41 (2H, br), 6.85 (1H, br), 6.90 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J=8.7$, 2.1 Hz), 8.05 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

参考例 1 5

7-イソプロポキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化 3 3】



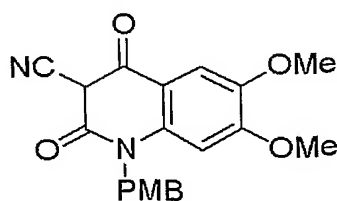
参考例 1 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.18 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.69 (3H, s), 4.72 (1H, sept, $J=6.0$ Hz), 5.37 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.83–6.90 (3H, m), 7.15–7.19 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.3$ Hz).

参考例 1 6

6,7-ジメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化 3 4】



参考例 1 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

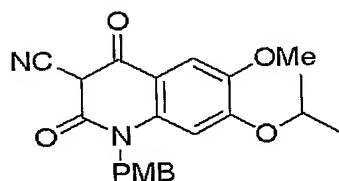
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.70(3H, s), 3.78(3H, s), 3.79(3H, s), 4.80(1H, br), 5.44(2H, br), 6.86-6.90(3H, m), 7.23(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54(1H, s).

【0067】

参考例 17

7-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化35】



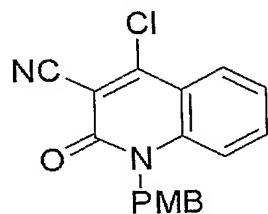
参考例 12 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.24(6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.44(1H, br), 3.72(3H, s), 3.85(3H, s), 4.42(1H, sept, $J=6.0$ Hz), 5.39(2H, br), 6.64(1H, s), 6.80(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.14(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41(1H, s).

参考例 18

4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化36】



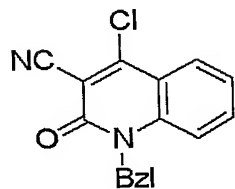
1-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボニトリル (9.52 g)、N,N-ジエチルアニリン (12.5 ml) およびオキシ塩化リン (58.7 g) の混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。冷却後、氷水に注ぎ、析出した固体を濾取、水洗後、乾燥することにより表題化合物 (9.71 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.70(3H, s), 5.48(2H, s), 6.83-6.90(2H, m), 7.18-7.24(2H, m), 7.41-7.49(1H, m), 7.56-7.62(1H, m), 7.74-7.83(1H, m), 8.04-8.12(1H, m).

参考例 19

1-ベンジル-4-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化37】



参考例 18 と同様な反応により表題化合物を得た。

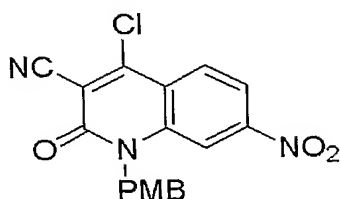
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 5.56(2H, s), 7.20-7.36(5H, m), 7.42-7.58(2H, m), 7.74-7.83(1H, m), 8.06-8.13(1H, m).

参考例 20

4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒド

ロキノリン-3-カルボニトリル

【化38】



参考例 18 と同様な反応により表題化合物を得た。

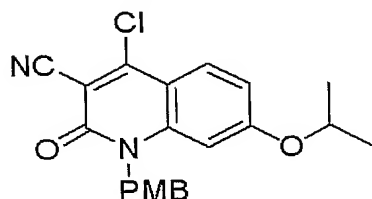
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.71 (3H, s), 5.57 (2H, br), 6.87-6.92 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 8.15 (1H, dd, $J=8.9, 1.9$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=8.9$ Hz).

【0068】

参考例 21

4-クロロ-7-イソプロポキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化39】



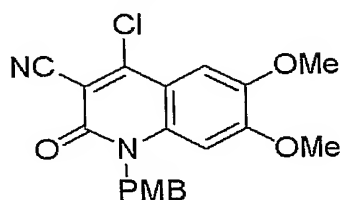
参考例 18 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.19 (6H, d, $J=6.0$ Hz), 3.70 (3H, s), 4.82 (1H, sept, $J=6.0$ Hz), 5.49 (2H, s), 6.85-6.95 (3H, m), 7.05 (1H, dd, $J=9.0, 2.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

参考例 22

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化40】



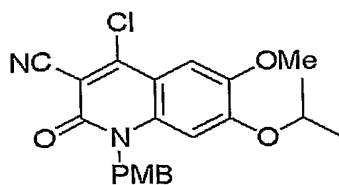
参考例 18 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.55 (2H, br), 6.89 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (1H, s).

参考例 23

4-クロロ-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化41】



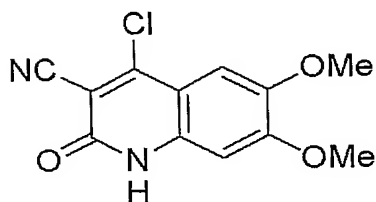
参考例 18 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.29(6H, d, $J=6.2$ Hz), 3.77(3H, s), 3.93(3H, s), 4.49(1H, sept, $J=6.2$ Hz), 5.47(2H, br), 6.77(1H, s), 6.85(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.18(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.33(1H, s).

参考例 24

4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル

【化 4 2】



4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル (300 mg)、トリフルオロ酢酸 (5 ml)、アニソール (2 ml) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (1 ml) の混合物を室温で 1 日攪拌した。濃縮後、0℃に冷却した残渣に酢酸エチルを加え、5%炭酸ナトリウムを加えて、pH を約 9 に調節した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (125 mg) を得た。

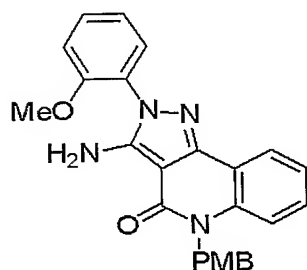
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 3.86(3H, s), 3.89(3H, s), 6.90(1H, s), 7.20(1H, s), 12.54(1H, br).

【0069】

参考例 25

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(2-メトキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化 4 3】



4-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル (500 mg)、2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (321 mg)、トリエチルアミン (627 μ l) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で 1 時間、90℃で 2 時間攪拌した。冷却後、水を加え析出した固体を濾取して、水-エタノールで洗浄後、乾燥して、表題化合物 (421 mg) を得た。

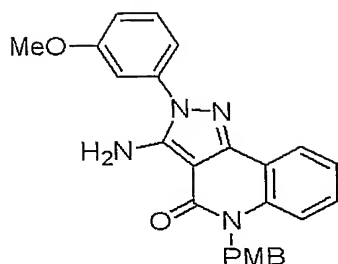
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 3.70(3H, s), 3.84(3H, s), 5.39(2H, br), 6.24(2H, br), 6.88(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.10-7.21(4H, m), 7.26-7.40(3H, m), 7.46(1H, dd, $J=7.9$, 1.7 Hz), 7.51-7.57(1H, m), 7.94-7.97(1H, m).

LC/MS (ESI): m/z 427.1 ($M+1$).

参考例 26

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化 4 4】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

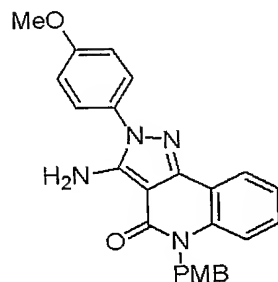
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.69(3H, s), 3.85(3H, s), 5.39(2H, br), 6.58(2H, br), 6.85-6.89(2H, m), 7.02-7.05(1H, m), 7.16-7.41(7H, m), 7.46-7.52(1H, m), 8.01(1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 427.2 ($M+1$).

参考例 27

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 4 5】



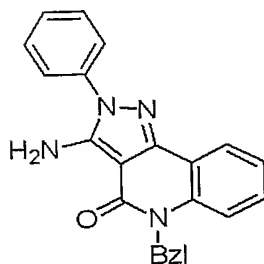
参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200 MHz): δ 3.76(3H, s), 3.87(3H, s), 5.28(2H, s), 5.44(2H, s), 6.80-6.86(2H, m), 7.03-7.08(2H, m), 7.13-7.30(4H, m), 7.30-7.38(1H, m), 7.51-7.61(2H, m), 8.17-8.22(1H, m).

参考例 28

3-アミノ-5-ベンジル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 4 6】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

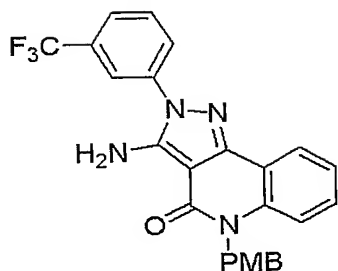
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 5.47(2H, br), 6.56(2H, br), 7.15-7.51(9H, m), 7.52-7.64(2H, m), 7.64-7.76(2H, m), 7.97-8.06(1H, m).

【0070】

参考例 29

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 47】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

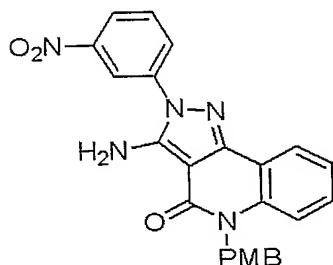
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.70(3H, s), 5.41(2H, br), 6.80(2H, br), 6.88(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16-7.20(3H, m), 7.31-7.46(2H, m), 7.82-7.85(2H, m), 8.02-8.06(3H, m).

LC/MS (ESI): m/z 465.1 ($M+1$).

参考例 30

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(3-ニトロフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 48】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

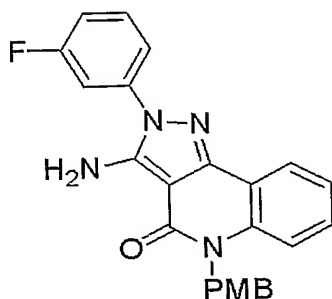
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.70(3H, s), 5.41(2H, br), 6.88(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93(2H, br), 7.17-7.22(3H, m), 7.32-7.46(2H, m), 7.83-7.92(1H, m), 8.02-8.06(1H, m), 8.17-8.22(1H, m), 8.27-8.32(1H, m), 8.49-8.51(1H, m).

LC/MS (ESI): m/z 442.2 ($M+1$).

参考例 31

3-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 49】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

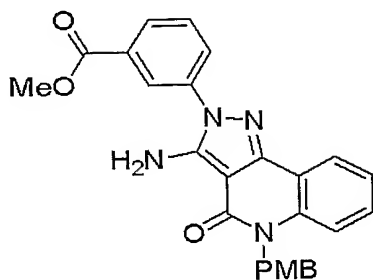
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.69(3H, s), 5.39(2H, br), 6.72(2H, br), 6.83-6.89(2H, m), 7.15-7.20(3H, m), 7.28-7.43(3H, m), 7.54-7.66(3H, m), 8.01(1H, dd, $J=7.6, 1.7$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 415.2 ($M+1$).

参考例 32

3-[3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-2-イル]安息香酸メチル

【化50】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.70(3H, s), 3.92(3H, s), 5.41(2H, br), 6.75(2H, b r), 6.88(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16-7.22(3H, m), 7.31-7.46(2H, m), 7.71-7.79(1H, m), 7.98-8.02(3H, m), 8.23-8.25(1H, m).

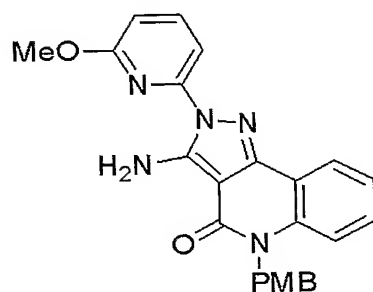
LC/MS (ESI): m/z 455.1 ($M+1$).

【0071】

参考例 33

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化51】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

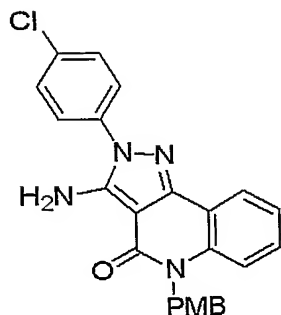
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.69(3H, s), 3.97(3H, s), 5.38(2H, br), 6.80-6.88(3H, m), 7.18-7.23(3H, m), 7.32(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40-7.45(1H, m), 7.58(2H, br), 7.63(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.94-7.99(1H, m), 8.07(1H, d, $J=7.8$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 428.2 ($M+1$).

参考例 34

3-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化52】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

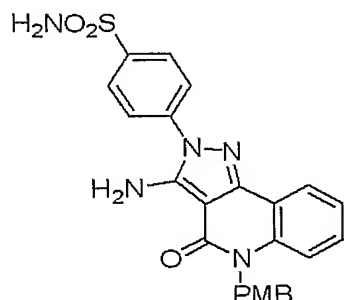
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200 MHz): δ 3.75(3H, s), 5.38(2H, br), 5.43(2H, br), 6.80-6.83(2

H, m), 7.15-7.24(3H, m), 7.32-7.39(2H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.61-7.68(2H, m), 8.16-8.20(1H, m).

参考例 3 5

4-[3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化 5 3】



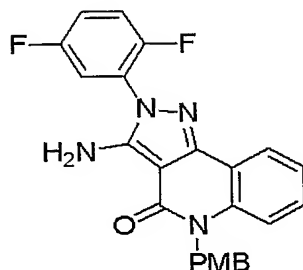
参考例 2 5 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.72(3H, s), 5.40(2H, br), 6.75(2H, br), 6.80-6.86(2H, m), 7.12-7.42(4H, m), 7.46(2H, br), 7.89-7.96(1H, m), 8.00-8.07(2H, m), 8.16-8.22(1H, m).

参考例 3 6

3-アミノ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 5 4】



参考例 2 5 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.69(3H, s), 5.39(2H, br), 6.77(2H, br), 6.84-6.89(2H, m), 7.13-7.20(3H, m), 7.31(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.36-7.67(4H, m), 7.95(1H, dd, $J=7.6, 1.7$ Hz).

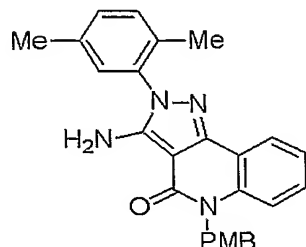
LC/MS (ESI): m/z 433.2 ($M+1$).

【0072】

参考例 3 7

3-アミノ-2-(2,5-ジメチルフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 5 5】



参考例 2 5 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 2.18(3H, s), 2.39(3H, s), 3.77(3H, s), 5.07(2H, s),

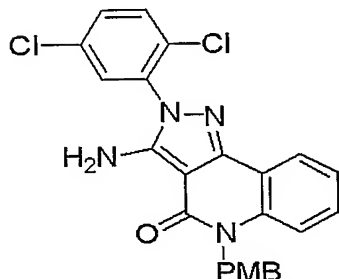
5.46(2H, s), 6.82-6.89(2H, m), 7.14-7.38(8H, m), 8.20(1H, dd, J=7.8, 1.5 Hz).

LC/MS (ESI): m/z 425.2 (M+1).

参考例 38

3-アミノ-2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化56】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

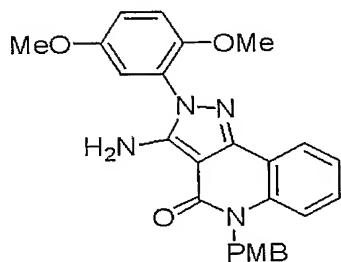
¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 3.77(3H, s), 5.26(2H, s), 5.45(2H, s), 6.81-6.88(2H, m), 7.16-7.25(4H, m), 7.34-7.40(1H, m), 7.46-7.50(1H, m), 7.54-7.58(1H, m), 7.64(1H, d, J=2.4 Hz), 8.17(1H, dd, J=7.8, 1.5 Hz).

LC/MS (ESI): m/z 465.1 (M+1).

参考例 39

3-アミノ-2-(2,5-ジメトキシフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化57】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

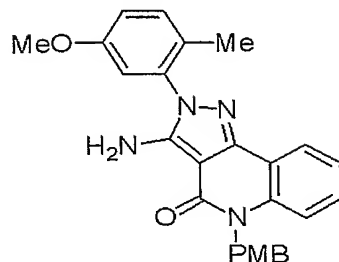
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3.67(3H, s), 3.71(3H, s), 3.72(3H, s), 4.96(2H, s), 5.37(2H, s), 6.41(1H, s), 6.73(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.7 Hz), 7.16(2H, d, J=8.7 Hz), 7.25(1H, t, J=7.2 Hz), 7.37(1H, d, J=8.4 Hz), 7.59(1H, t, J=7.2 Hz), 8.36(1H, d, J=8.4 Hz), 9.34(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 457.0 (M+1).

参考例 40

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化58】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.15(3H, s), 3.77(3H, s), 3.83(3H, s), 5.11(2H, s), 5.46(2H, s), 6.81-6.88(2H, m), 6.95-7.03(2H, m), 7.14-7.40(6H, m), 8.20(1H, d, $J=7.8$ Hz).

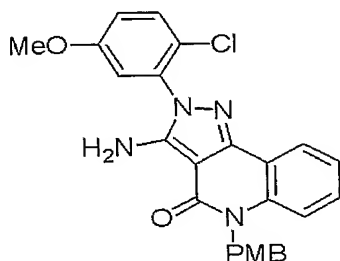
LC/MS (ESI): m/z 441.2 ($M+1$).

【0073】

参考例 4 1

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化59】



参考例 2 5 と同様な反応により表題化合物を得た。

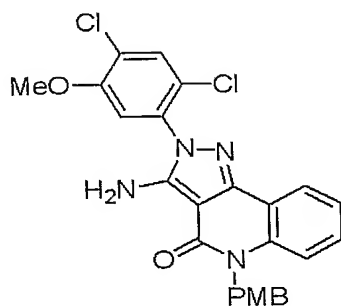
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 3.71(3H, s), 3.84(3H, s), 5.40(2H, s), 6.53(2H, s), 6.84-6.91(2H, m), 7.13-7.25(5H, m), 7.31(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.35-7.42(1H, m), 7.61(1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.00(1H, dd, $J=7.5, 1.5$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 461.2 ($M+1$).

参考例 4 2

3-アミノ-2-(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化60】



参考例 2 5 と同様な反応により表題化合物を得た。

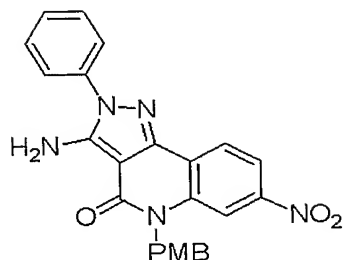
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.77(3H, s), 3.95(3H, s), 5.27(2H, s), 5.45(2H, s), 6.82-6.87(2H, m), 7.12-7.28(5H, m), 7.34-7.40(1H, m), 7.62(1H, s), 8.18(1H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 495.0 ($M+1$).

参考例 4 3

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 6 1】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

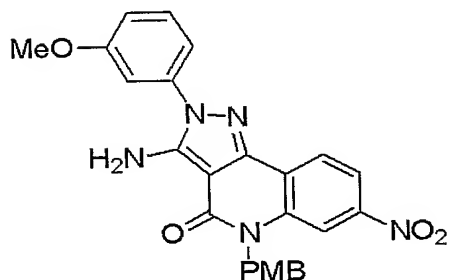
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.70(3H, s), 5.47(2H, br), 6.72(2H, br), 6.90(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48-7.72(5H, m), 8.00(1H, dd, $J=8.7$, 2.2 Hz), 8.10(1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.21(1H, d, $J=8.7$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 442.2 ($M+1$).

参考例 44

3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-7-ニトロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 6 2】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.70(3H, s), 3.85(3H, s), 5.46(2H, br), 6.74(2H, br), 6.90(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.05-7.08(1H, m), 7.20-7.27(4H, m), 7.48-7.53(1H, m), 7.99(1H, dd, $J=8.6$, 2.0 Hz), 8.09(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.20(1H, d, $J=8.6$ Hz).

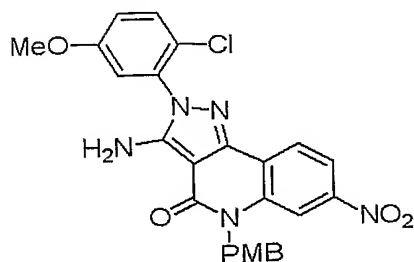
LC/MS (ESI): m/z 471.9 ($M+1$).

【0074】

参考例 45

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 6 3】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

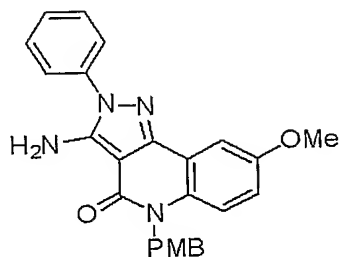
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 3.78(3H, s), 3.87(3H, s), 5.29(2H, s), 5.55(2H, br), 6.83-6.92(2H, m), 7.04-7.10(2H, m), 7.28-7.33(2H, m), 7.48-7.54(1H, m), 8.02(1H, dd, $J=8.7$, 1.8 Hz), 8.23(1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.30(1H, d, $J=8.7$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 506.0 ($M+1$).

参考例 46

3-アミノ-8-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化64】



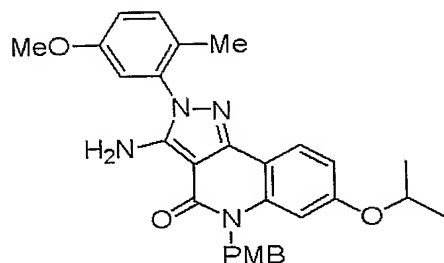
参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.69(3H, s), 3.78(3H, s), 5.37(2H, br), 6.54(2H, br), 6.83-7.03(3H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.43-7.49(2H, m), 7.54-7.63(2H, m), 7.64-7.72(2H, m).

参考例 47

3-アミノ-7-イソプロポキシ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化65】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

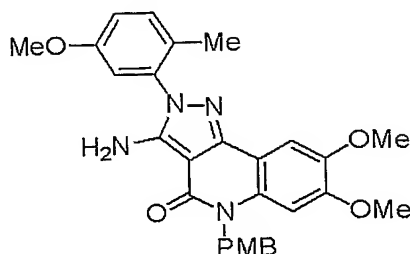
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.17(6H, d, $J=6.0$ Hz), 2.04(3H, s), 3.70(3H, s), 3.79(3H, s), 4.61(1H, sept, $J=6.0$ Hz), 5.38(2H, br), 6.28(2H, s), 6.71(1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.75(1H, dd, $J=8.4$, 2.1 Hz), 6.89(2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.98(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.05(1H, dd, $J=8.4$, 2.7 Hz), 7.19(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83(1H, d, $J=8.4$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 499.2 ($M+1$).

参考例 48

3-アミノ-7,8-ジメトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化66】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.04(3H, s), 3.70(6H, s), 3.76(3H, s), 3.79(3H, s)

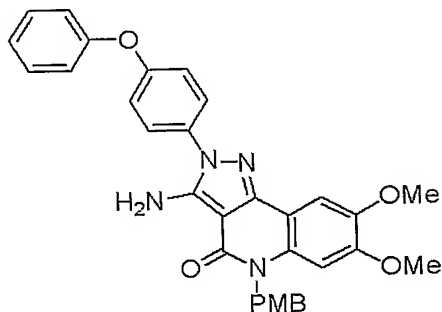
, 5.42(2H, br), 6.28(2H, s), 6.88-6.91(3H, m), 6.99(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.06(1H, d, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.34-7.36(2H, m).
LC/MS (ESI): m/z 501.1 ($M+1$).

【0075】

参考例 49

3-アミノ-7, 8-ジメトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(4-フェノキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化67】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

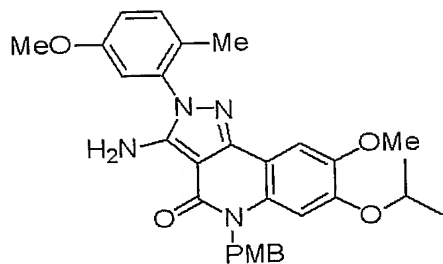
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.69(3H, s), 3.70(3H, s), 3.78(3H, s), 5.42(2H, br), 6.28(2H, s), 6.86-6.89(2H, m), 7.08-7.25(8H, m), 7.30(1H, s), 7.41-7.47(2H, m), 7.66(2H, d, $J=9.0$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 549.1 ($M+1$).

参考例 50

3-アミノ-7-イソプロポキシ-8-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化68】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

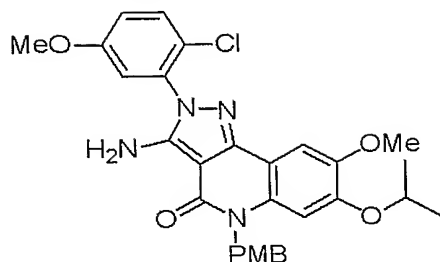
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 1.22(6H, d, $J=6.0$ Hz), 2.15(3H, s), 3.76(3H, s), 3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 4.36(1H, sept, $J=6.0$ Hz), 5.11(2H, s), 5.43(2H, br), 6.79(1H, s), 6.84(2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.97-7.01(2H, m), 7.21(2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.58(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 529.2 ($M+1$).

参考例 51

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-イソプロポキシ-8-メトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化69】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

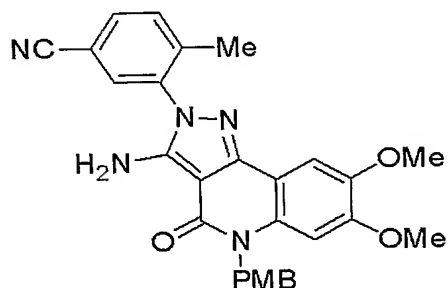
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.23 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.38 (1H, sept, $J=6.0$ Hz), 5.24 (2H, br), 5.42 (2H, br), 6.78 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.58 (1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 549.0 ($M+1$).

参考例 52

3- [3-アミノ-7, 8-ジメトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-2-イル] -4-メチルベンゾニトリル

【化70】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 2.21 (3H, s), 3.69 (6H, s), 3.76 (3H, s), 5.42 (2H, br), 6.54 (2H, br), 6.85-6.90 (3H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.99 (1H, s).

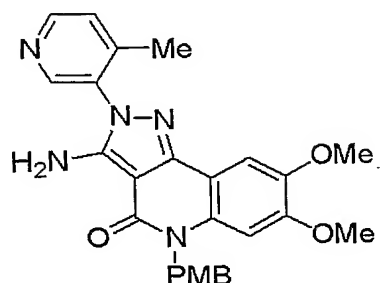
LC/MS (ESI): m/z 496.0 ($M+1$).

【0076】

参考例 53

3-アミノ-7, 8-ジメトキシ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

【化71】



参考例 25 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.32 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s),

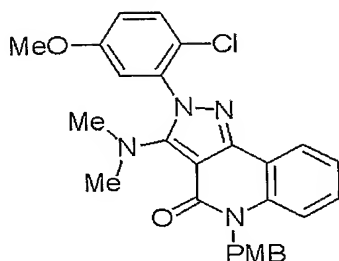
5.20(2H, br), 5.45(2H, br), 6.79(1H, s), 6.86(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.24(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.37-7.39(1H, m), 7.54(1H, s), 8.63(1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.09(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 472.1 ($M+1$).

参考例 54

2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-(ジメチルアミノ)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化72】



3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (50 mg)、水素化ナトリウム (油性、約 66%、20 mg)、テトラヒドロフラン (0.8 ml) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 ml) の混合物を室温で 2 時間攪拌した後、ヨウ化メチル (25 μ l) を加え、12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、酢酸エチルを加え、5% 炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルから再結晶し表題化合物 (35 mg) を得た。

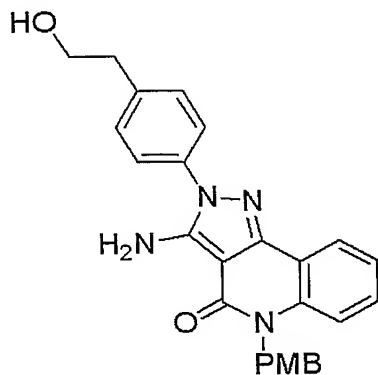
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.97(6H, s), 3.77(3H, s), 3.86(3H, s), 5.50(2H, br), 6.80-6.88(2H, m), 7.00(1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.11(1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.15-7.25(4H, m), 7.34(1H, dt, $J=1.5, 7.8$ Hz), 7.44(1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.23(1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 489.1 ($M+1$).

参考例 55

3-アミノ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-5-(4-メトキシベンジル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化73】



4-クロロ-1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボニトリル (0.6 g)、4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルヒドラジン (0.24 g)、トリエチルアミン (0.27 ml) およびエタノール (40 ml) の混合物を 12 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 (0.47 g) を得た。

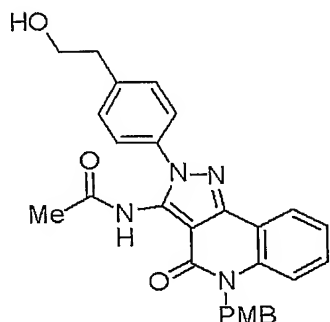
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.54(1H, m), 2.96(2H, t, $J=4$ Hz), 3.76(3H, s), 3.84-

3.96(2H, m), 5.38(2H, br), 5.44(2H, br), 6.78-6.84(2H, m), 7.14-7.68(9H, m), 8.06-8.24(1H, m).

参考例 56

N- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (4-メトキシベンジル) -4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-3-イル} アセトアミド

【化74】



3-アミノ-2- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (4-メトキシベンジル) -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (0.2 g) と無水酢酸 (2 ml) の混合物を5時間加熱還流した。減圧下濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた結晶にメタノール (20 ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、1規定塩酸 (0.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥し濃縮して表題化合物 (0.2 g) を得た。

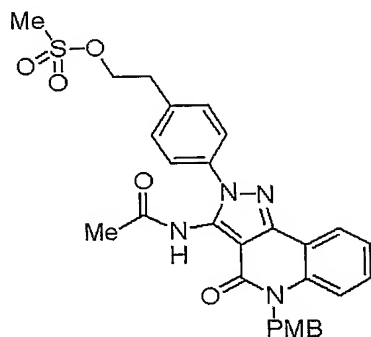
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.54(1H, br), 2.16(3H, s), 2.95(2H, t, $J=4$ Hz), 3.76(3H, s), 3.88-3.94(2H, m), 5.48(2H, br), 6.82-6.86(2H, m), 7.16-7.62(10H, m), 8.26-8.32(1H, m).

【0077】

参考例 57

メタンスルホン酸 2- {4- [3- (アセチルアミノ) -5- (4-メトキシベンジル) -4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-2-イル} フェニル} エチル

【化75】



N- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (4-メトキシベンジル) -4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-3-イル} アセトアミド (3.2 g)、トリエチルアミン (1.85 ml) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に0℃で塩化メタンスルホン (0.77 ml) を滴下した。室温で5時間攪拌し、トリエチルアミン (0.46 ml) および塩化メタンスルホン (0.19 ml) を加え3時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥して減圧下濃縮して、表題化合物 (

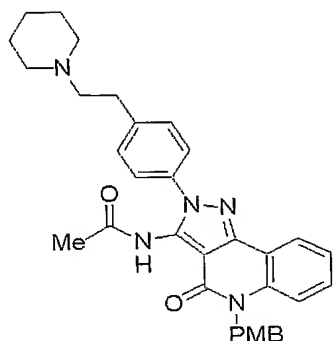
3. 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.15(3H, s), 2.90(3H, s), 3.13(2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.75(3H, s), 4.46(2H, t, $J=4.4$ Hz), 5.46(2H, br), 6.79-6.84(2H, m), 7.15-7.43(7H, m), 7.57-7.63(2H, m), 8.24-8.30(1H, m), 8.50 (1H, br).

参考例 58

N- {5- (4-メトキシベンジル) -4-オキソ-2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエチル) フェニル] -4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-3-イル} アセトアミド

【化76】



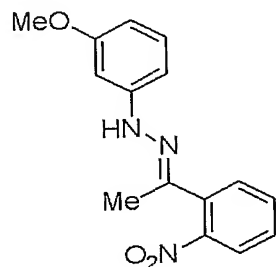
N- {2- [4- (2-ヒドロキシエチル) フェニル] -5- (4-メトキシベンジル) -4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-3-イル} アセトアミド (0. 2 g)、トリエチルアミン (0. 12 ml) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に 0°C で塩化メタンスルホニル (0. 048 ml) を滴下した。 0°C で2時間、室温で15分間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥し減圧下濃縮した。残渣にエタノール (30 ml)、トリエチルアミン (0. 087 ml)、ピペリジン (0. 045 ml) を加えて加熱還流した。2時間後、ピペリジン (0. 1 ml) を加えさらに6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて1規定塩酸で抽出し、水層をエーテルで洗い、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (0. 13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.43-1.52(2H, m), 1.60-1.72(4H, m), 2.14(3H, s), 2.40-2.64(6H, m), 2.84-2.97(2H, m), 3.75(3H, s), 5.46(2H, br), 6.78-6.84(2H, m), 7.12-7.56(9H, m), 8.24-8.30(1H, m).

参考例 59

N- (3-メトキシフェニル) -N' - [1- (2-ニトロフェニル) エチリデン] ヒドラジン

【化77】



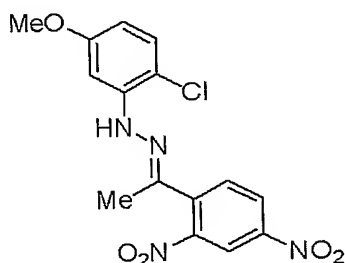
3-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (1. 75 g)、2-ニトロアセトフェノン (1. 65 g)、酢酸ナトリウム (0. 82 g) および酢酸 (10 ml) の混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去することにより表題化合物 (2. 72 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.25(3H, s), 3.72(3H, s), 6.33(1H, dd, $J=8.4$, 2.4 Hz), 6.64(1H, dd, $J=8.1$, 1.8 Hz), 6.67-6.69(1H, m), 7.04-7.09(1H, m), 7.47-7.52(1H, m), 7.63-7.78(3H, m), 9.41(1H, br).

参考例 60

N-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-N'-[1-(2,4-ジニトロフェニル)エチリデン]ヒドラジン

【化78】



2-クロロ-5-メトキシフェニルヒドラジン (2.85 g)、2,4-ジニトロアセトフェノン (3.47 g) および酢酸 (15 ml) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮後、残渣にトルエンを加え再度濃縮した。再度残渣にトルエンを加え、濃縮することにより表題化合物 (6.02 g) を得た。

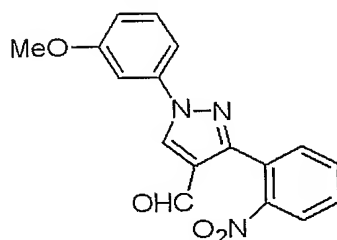
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.40(3H, s), 3.78(3H, s), 6.50(1H, dd, $J=8.7$, 2.9 Hz), 6.85(1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.27(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.02(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.47(1H, dd, $J=8.7$, 2.5 Hz), 8.61(1H, br), 8.68(1H, d, $J=2.5$ Hz).

【0078】

参考例 61

1-(3-メトキシフェニル)-3-(2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

【化79】



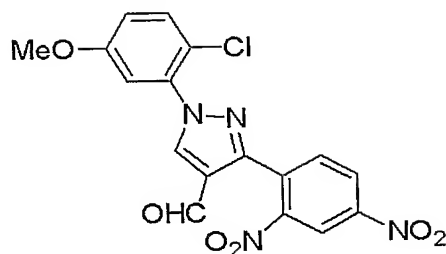
0℃に冷却したN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) にオキシ塩化リン (1.96 ml) を加えた。0℃にて30分攪拌後、N-(3-メトキシフェニル)-N'-[1-(2-ニトロフェニル)エチリデン]ヒドラジン (2.72 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。水 (100 ml) を加え1日攪拌後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルを加えることにより固体となった。濾取した固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 (1.08 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 3.87(3H, s), 6.90-6.94(1H, m), 7.25-7.45(3H, m), 7.60-7.73(3H, m), 8.11-8.14(1H, m), 8.48(1H, s), 9.84(1H, s).

参考例 62

1-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-(2,4-ジニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

【化 80】



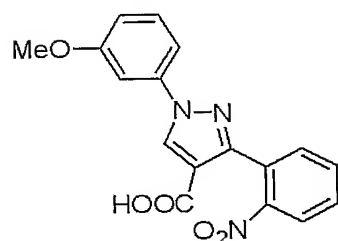
参考例 61 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.84(3H, s), 7.19(1H, dd, $J=9.2, 3.1$ Hz), 7.35(1H, d, $J=3.1$ Hz), 7.65(1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.05(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.62(1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 8.84(1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.14(1H, s), 9.88(1H, s).

参考例 63

1-(3-メトキシフェニル)-3-(2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化 81】



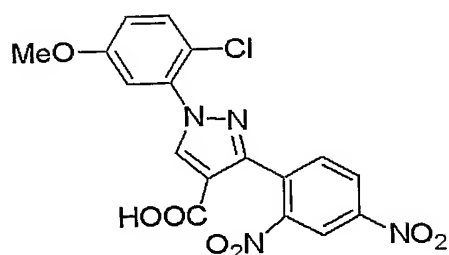
1-(3-メトキシフェニル)-3-(2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.00 g)、水 (2 ml) およびピリジン (2 ml) の混合物に過マンガン酸カリウム (538 mg) を数回に分けて加えた。1時間攪拌後、析出した二酸化マンガンを手で濾別し、セライト層を1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。濾液と洗液を合わせて、酢酸エチルで洗浄した。水層を6規定塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した残渣にヘキサンを加えることにより固体とした。濾取した固体をヘキサンで洗浄し、表題化合物 (676 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.89(3H, s), 6.87-6.93(1H, m), 7.30-7.46(3H, m), 7.55-7.72(3H, m), 8.10(1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.55(1H, s).

参考例 64

1-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-(2,4-ジニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化 82】



参考例 63 と同様な反応により表題化合物を得た。

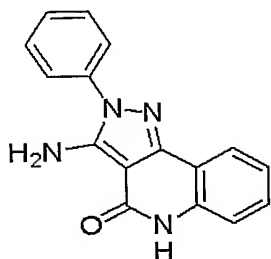
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.84(3H, s), 7.16(1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 7.32(1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.62(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.00(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.60(1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.79(1H, s), 8.81(1H, d, $J=2.4$ Hz), 12.87(1H, br).

【0079】

実施例 1

3-アミノ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化83】



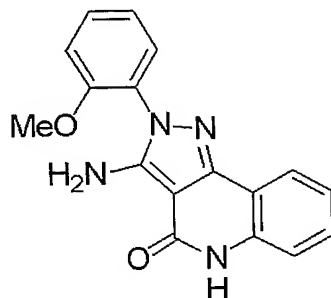
3-アミノ-5-ベンジル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (0.26 g)、48%臭化水素酸水 (8 ml)、酢酸 (1.3 ml) の混合物を 100℃ で 36 時間加熱した。冷却後、氷を加え、11 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、塩基性にした。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。乾燥後、メタノール、酢酸エチルを加え 10 分間加熱還流し、冷却後、析出した結晶を濾取して、表題化合物 (47 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 6.41 (2H, br), 7.11-7.17 (1H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.36-7.51 (2H, m), 7.50-7.76 (4H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 10.79 (1H, br).

実施例 2

3-アミノ-2-(2-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化84】



3-アミノ-5-(4-メトキシベンジル)-2-(2-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (370 mg)、アニソール (2 ml)、トリフルオロ酢酸 (5 ml) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (1 ml) の混合物を室温で 3 時間半攪拌した後、減圧下に濃縮した。残渣に 5% 炭酸ナトリウムを加え、pH を約 9 に調節した。酢酸エチルを加え、不溶物を濾取した後、水、酢酸エチルの順で洗浄後、乾燥することにより表題化合物 (250 mg) を得た。

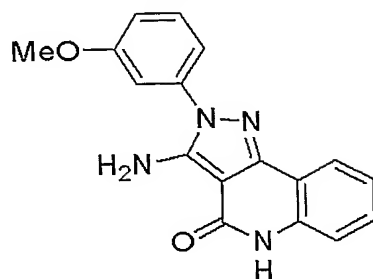
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.82 (3H, s), 6.06 (2H, br), 7.07-7.15 (2H, m), 7.26 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.34-7.57 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 10.69 (1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 307.0 ($M+1$).

実施例 3

3-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 8 5】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

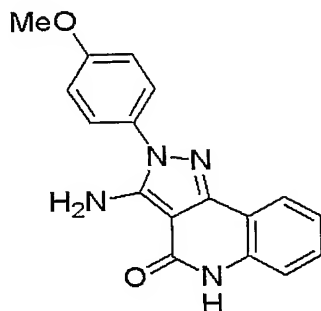
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.84(3H, s), 6.42(2H, br), 7.00–7.03(1H, m), 7.10–7.16(1H, m), 7.20–7.27(3H, m), 7.36–7.39(1H, m), 7.41–7.50(1H, m), 7.90(1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 10.76(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 307.1 ($M+1$).

実施例 4

3-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 8 6】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

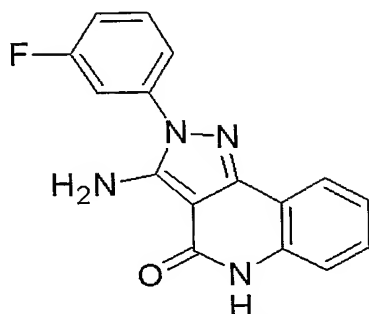
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.84(3H, s), 6.28(2H, br), 7.10–7.60(7H, m), 7.87–7.92(1H, m), 10.77(1H, br).

【0080】

実施例 5

3-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 8 7】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.56(2H, br), 7.11–7.16(1H, m), 7.25–7.32(2H, m), 7.37–7.43(1H, m), 7.52–7.64(3H, m), 7.90(1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 10.79(1H, br).

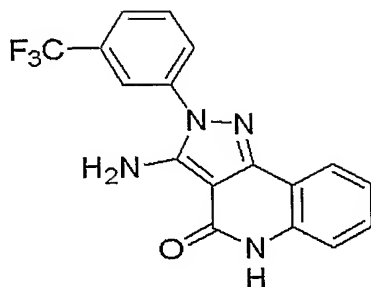
LC/MS (ESI): m/z 295.1 ($M+1$).

実施例 6

3-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-4H-

ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

【化 88】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

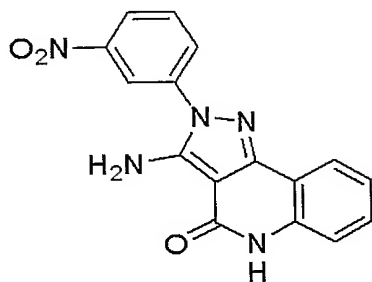
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.64 (2H, br), 7.12-7.17 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.81-7.82 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.00-8.02 (2H, m), 10.83 (1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 345.0 ($M+1$).

実施例 7

3-アミノ-2-(3-ニトロフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

【化 89】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

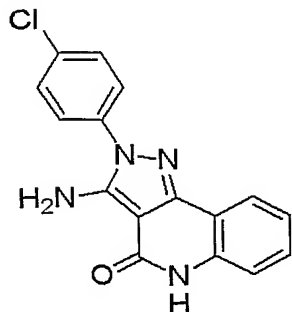
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 6.78 (2H, br), 7.12-7.19 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.82-7.95 (2H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m), 10.85 (1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 322.1 ($M+1$).

実施例 8

3-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

【化 90】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

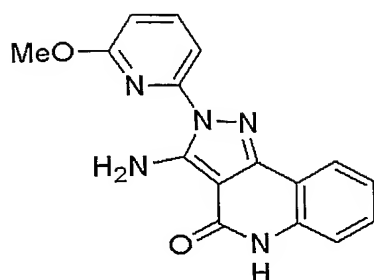
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 6.53 (2H, br), 7.10-7.18 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.60-7.73 (4H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 10.82 (1H, br).

【0081】

実施例 9

3-アミノ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 9 1】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

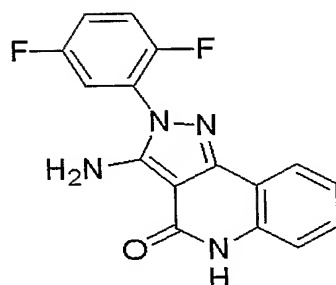
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.95(3H, s), 6.80(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.13-7.18(1H, m), 7.26(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.40-7.45(3H, m), 7.60(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.92-7.98(2H, m), 10.78(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 308.1 ($M+1$).

実施例 10

3-アミノ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 9 2】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

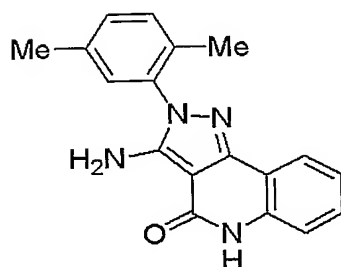
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 6.62(2H, br), 7.08-7.16(1H, m), 7.26(1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.36-7.65(4H, m), 7.85(1H, dd, $J=7.6, 1.0$ Hz), 10.75(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 313.1 ($M+1$).

実施例 11

3-アミノ-2-(2,5-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 9 3】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

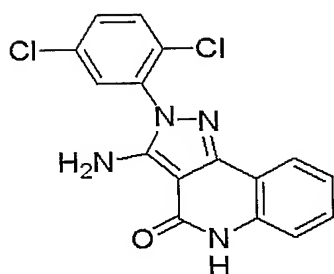
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.07(3H, s), 2.36(3H, s), 6.09(2H, s), 7.06-7.13(1H, m), 7.21-7.40(5H, m), 7.83-7.86(1H, m), 10.70(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 305.1 ($M+1$).

実施例 12

3-アミノ-2-(2,5-ジクロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[4,3-c]キノリン-4-オン

【化94】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.57(2H, s), 7.08-7.14(1H, m), 7.24-7.27(1H, m), 7.35-7.42(1H, m), 7.68(1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.75(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.80-7.85(2H, m), 10.75(1H, s).

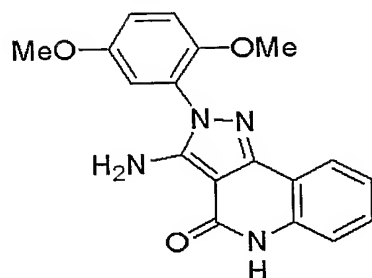
LC/MS (ESI): m/z 344.9 ($M+1$).

【0082】

実施例 13

3-アミノ-2-(2,5-ジメトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[4,3-c]キノリン-4-オン

【化95】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

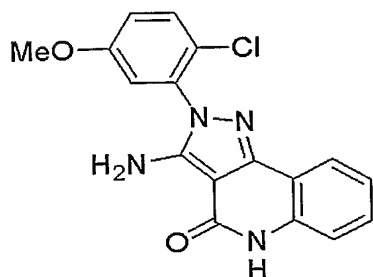
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.65(3H, s), 3.71(3H, s), 4.94(2H, s), 6.39(1H, s), 6.70(1H, s), 7.15-7.28(2H, m), 7.57(1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.26(1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.23(1H, s), 11.27(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 337.0 ($M+1$).

実施例 14

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピ
ラゾロ [4,3-c]キノリン-4-オン

【化96】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

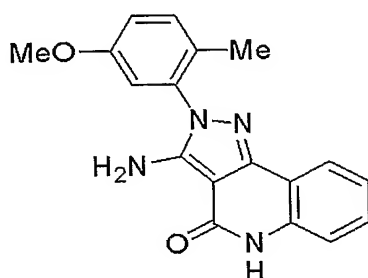
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.81(3H, s), 6.37(2H, s), 7.07-7.40(5H, m), 7.58(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.83(1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz), 10.71(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 341.1 ($M+1$).

実施例 15

3-アミノ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化97】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

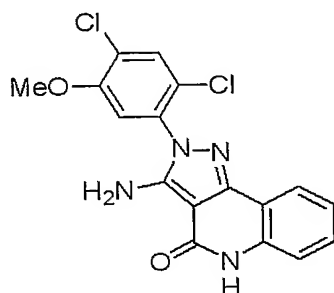
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.02(3H, s), 3.79(3H, s), 6.12(2H, s), 6.96(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.04(1H, dd, $J=8.4$, 2.7 Hz), 7.07-7.14(1H, m), 7.26(1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.32-7.42(2H, m), 7.85(1H, d, $J=8.4$ Hz), 10.71(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 321.2 ($M+1$).

実施例 16

3-アミノ-2-(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化98】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.92(3H, s), 6.46(2H, s), 7.07-7.14(1H, m), 7.25(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.34-7.41(1H, m), 7.43(1H, s), 7.83-7.87(2H, m), 10.70(1H, s).

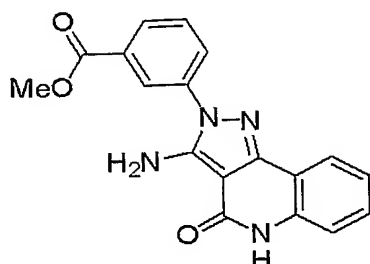
LC/MS (ESI): m/z 375.0 ($M+1$).

【0083】

実施例 17

3-(3-アミノ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-2-イル)安息香酸メチル

【化99】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.91(3H, s), 6.58(2H, br), 7.11-7.18(1H, m), 7.27(

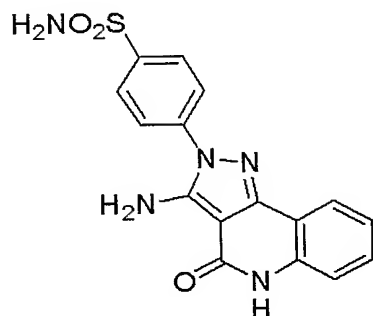
1H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.45(1H, m), 7.69-7.77(1H, m), 7.91-8.03(3H, m), 8.21(1H, s), 10.88(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 335.0 (M+1).

実施例 18

4-(3-アミノ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化100】



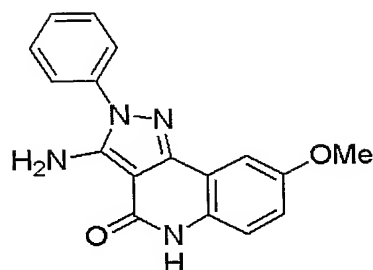
実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200 MHz): δ 6.45(2H, br), 7.10-7.18(1H, m), 7.23-7.28(1H, m), 7.37-7.46(1H, m), 7.51(2H, br), 7.86-8.02(5H, m), 10.82(1H, br).

実施例 19

3-アミノ-8-メトキシ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化101】



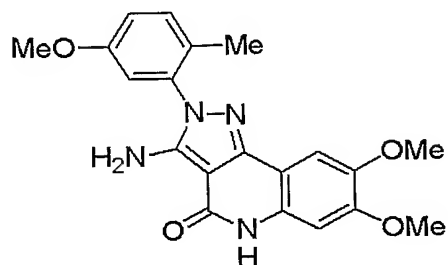
実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3.80(3H, s), 6.40(2H, br), 7.01-7.06(1H, m), 7.19-7.24(1H, m), 7.36-7.39(1H, m), 7.43-7.50(1H, m), 7.55-7.64(2H, m), 7.66-7.72(2H, m), 10.70(1H, br).

実施例 20

3-アミノ-7,8-ジメトキシ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化102】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 2.01(3H, s), 3.34(3H, s), 3.78(6H, s), 6.10(2H, br), 6.86(1H, s), 6.94(1H, s), 7.02(1H, d, J=8.6 Hz), 7.27(1H, s), 7.32(1H, d, J=8

.6 Hz), 10.51(1H, s).

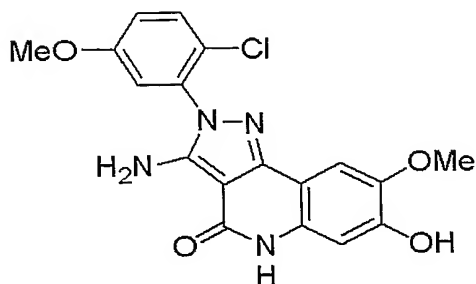
LC/MS (ESI): m/z 381.0 (M+1).

【0084】

実施例 21

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-8-メトキシ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化103】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

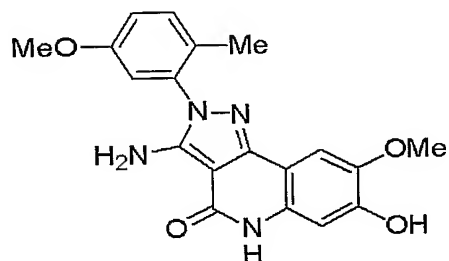
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.78(3H, s), 3.82(3H, s), 6.27(2H, br), 6.74(1H, s), 7.13-7.18(2H, m), 7.23(1H, s), 7.56-7.60(1H, m), 9.51(1H, s), 10.45(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 387.0 (M+1).

実施例 22

3-アミノ-7-ヒドロキシ-8-メトキシ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化104】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

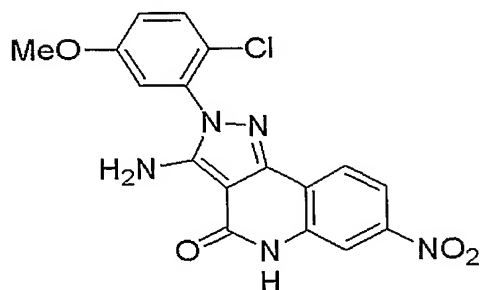
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200 MHz): δ 2.13(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93(3H, s), 5.07(2H, br), 6.06(1H, s), 6.77(1H, s), 6.96(1H, d, J=2.8 Hz), 7.00(1H, dd, J=8.4, 2.8 Hz), 7.30(1H, d, J=8.4 Hz), 7.53(1H, s), 8.96(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 367.0 (M+1).

実施例 23

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-ニトロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化105】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

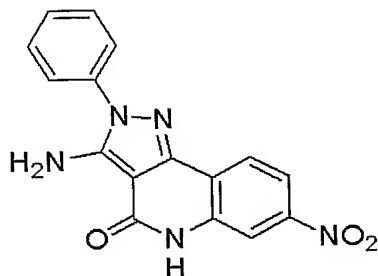
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.83(3H, s), 6.58(2H, br), 7.15-7.25(2H, m), 7.60(1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.94(1H, dd, $J=8.7$, 2.1 Hz), 8.08(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.14(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.1(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 385.9 (M+1).

実施例 24

3-アミノ-7-ニトロ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化106】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.55(2H, br), 7.46-7.50(1H, m), 7.56-7.61(2H, m), 7.66-7.69(2H, m), 7.94(1H, dd, $J=8.5$, 2.3 Hz), 8.09-8.13(2H, m), 11.17(1H, br).

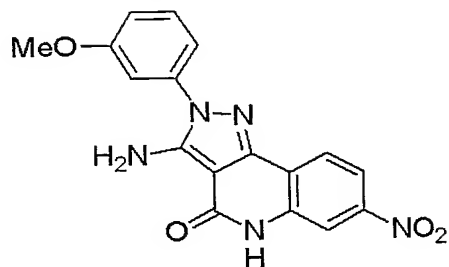
LC/MS (ESI): m/z 322.1 (M+1).

【0085】

実施例 25

3-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-7-ニトロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化107】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

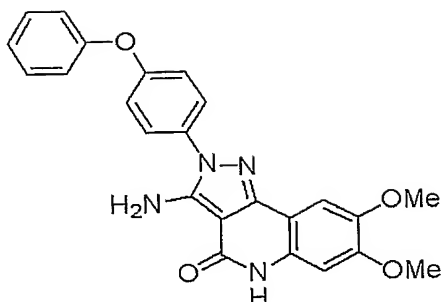
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3.85(3H, s), 6.57(2H, br), 7.04-7.12(1H, m), 7.22-7.26(2H, m), 7.46-7.54(1H, m), 7.96(1H, dd, $J=8.4$, 2.2 Hz), 8.11-8.15(2H, m), 11.17(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 352.0 (M+1).

実施例 26

3-アミノ-7,8-ジメトキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化108】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

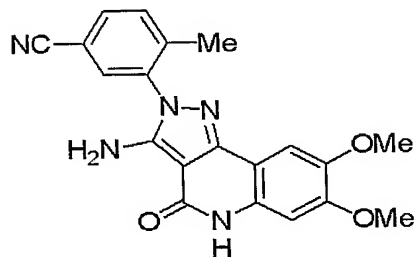
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.77(6H, s), 6.33(2H, br), 6.85(1H, s), 7.07-7.20(5H, m), 7.28(1H, s), 7.40-7.45(2H, m), 7.63(2H, d, $J=9.0$ Hz), 10.55(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 429.0 ($M+1$).

実施例 27

3-(3-アミノ-7,8-ジメトキシ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-2-イル)-4-メチルベンズニトリル

【化109】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

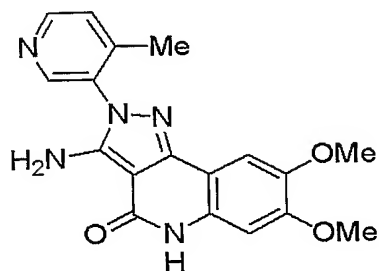
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.17(3H, s), 3.76(3H, s), 3.78(3H, s), 6.37(2H, br), 6.85(1H, s), 7.25(1H, s), 7.64(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.89-7.94(2H, m), 10.54(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 376.0 ($M+1$).

実施例 28

3-アミノ-7,8-ジメトキシ-2-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化110】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.14(3H, s), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 6.37(2H, br), 6.86(1H, s), 7.26(1H, s), 7.49(1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.53(1H, s), 8.57(1H, d, $J=4.9$ Hz), 10.55(1H, br).

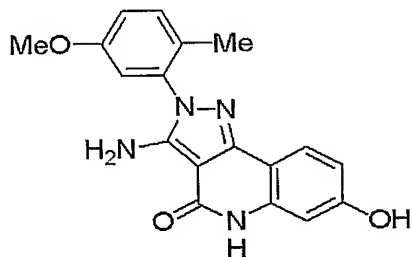
LC/MS (ESI): m/z 352.0 ($M+1$).

【0086】

実施例 29

3-アミノ-7-ヒドロキシ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-2,5-ジ
ヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化111】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

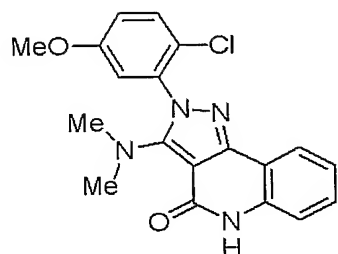
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.01(3H, s), 3.78(3H, s), 6.08(2H, s), 6.55(1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 6.67(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.91-6.95(1H, m), 7.03(1H, dd, $J=8.4, 2.7$ Hz), 7.33(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.63(1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.95(1H, br), 10.55(1H, s)

LC/MS (ESI): m/z 337.0 ($M+1$).

実施例 30

2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-(ジメチルアミノ)-2,5-ジヒ
ドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化112】



実施例 2 と同様な反応により表題化合物を得た。

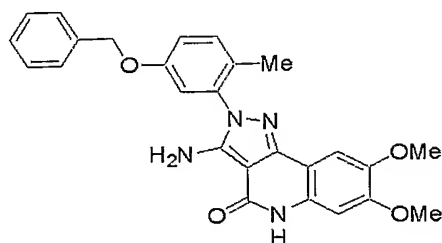
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 300 MHz): δ 2.97(6H, s), 3.86(3H, s), 7.00(1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.04-7.12(2H, m), 7.13-7.21(1H, m), 7.36-7.46(2H, m), 8.15(1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.28(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 369.0 ($M+1$).

実施例 31

3-アミノ-2-(5-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-7,8-ジメトキシ
2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化113】



4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カル
ボニトリル (53 mg)、5-ベンジルオキシ-2-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (53 mg)、トリエチルアミン (84 μ l) およびエタノール (5 ml) の混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ で 24 時間攪拌した。冷却後、10%クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより表題化合物 (68 mg) を得た。

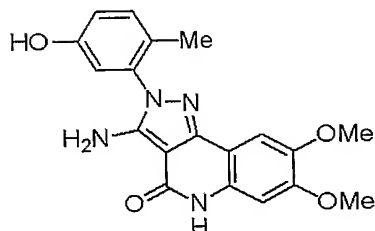
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.14(3H, s), 3.92(3H, s), 3.94(3H, s), 5.04(2H, br), 5.07(2H, s), 6.69(1H, s), 7.03-7.07(2H, m), 7.27-7.43(6H, m), 7.51(1H, s), 9.29(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 457.1 ($M+1$).

実施例 32

3-アミノ-7, 8-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化114】



3-アミノ-7, 8-ジメトキシ-2-(5-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン (50 mg)、10%パラジウム/活性炭 (50%水、25 mg)、メタノール (20 ml) および酢酸エチル (20 ml) の混合物を水素雰囲気下、1日攪拌した。反応混合物を濾過後、濾液を減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えることにより固体とした。固体を濾取して、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄、乾燥することにより表題化合物 (25 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 1.97(3H, s), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 6.04(2H, br), 6.73(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.68-6.86(2H, m), 7.20(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.26(1H, s), 9.62(1H, s), 10.50(1H, br).

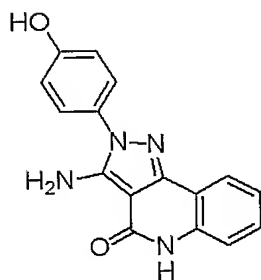
LC/MS (ESI): m/z 367.0 ($M+1$).

【0087】

実施例 33

3-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化115】



3-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン (150 mg)、DL-メチオニン (371 mg) およびメタンスルホン酸 (3 ml) の混合物を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を冷却後、20%水酸化ナトリウム水溶液および10%クエン酸水溶液にてpHを約8に調節した。析出した固体を濾取して、水で洗浄後、乾燥することにより表題化合物 (132 mg) を得た。

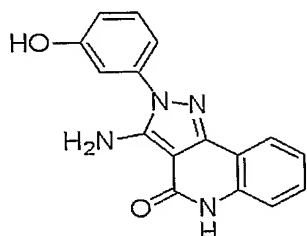
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ 6.17(2H, br), 6.92(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09-7.16(1H, m), 7.26(1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.35-7.44(3H, m), 7.87(1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.83(1H, br), 10.72(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 293.0 ($M+1$).

実施例 3 4

3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 1 6】



実施例 3 3 と同様な反応により表題化合物を得た。

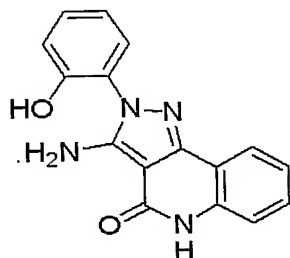
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.35(2H, br), 6.81-6.85(1H, m), 7.07-7.15(3H, m), 7.26(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32-7.41(2H, m), 7.87-7.90(1H, m), 9.87(1H, s), 10.76(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 293.1 ($M+1$).

実施例 3 5

3-アミノ-2-(2-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 1 7】



実施例 3 3 と同様な反応により表題化合物を得た。

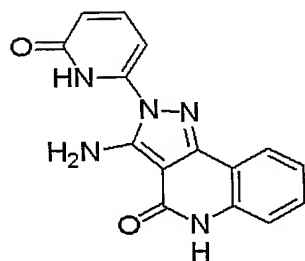
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 5.96(2H, br), 6.94-6.99(1H, m), 7.06-7.13(2H, m), 7.24-7.39(4H, m), 7.85(1H, dd, $J=7.7, 1.4$ Hz), 10.29(1H, br), 10.69(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 293.0 ($M+1$).

実施例 3 6

3-アミノ-2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 1 8】



実施例 3 3 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.56(1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.14-7.19(1H, m), 7.26(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.40-7.49(2H, m), 7.83(2H, br), 7.85-7.88(1H, m), 7.96(1H, d, $J=7.7$ Hz), 10.77(1H, br), 11.23(1H, br).

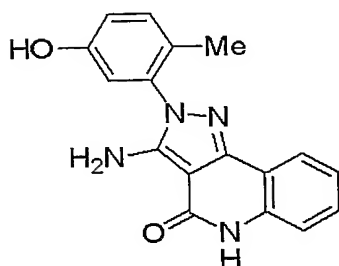
LC/MS (ESI): m/z 294.1 ($M+1$).

【0088】

実施例 37

3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化119】



実施例 33 と同様な反応により表題化合物を得た。

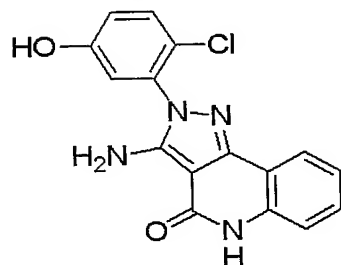
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.99(3H, s), 4.08(1H, br), 6.08(2H, br), 6.75(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.86(1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.04-7.16(1H, m), 7.17-7.30(2H, m), 7.32-7.42(1H, m), 7.85(1H, d, $J=8.4$ Hz), 10.70(1H, br)

LC/MS (ESI): m/z 307.2 (M+1).

実施例 38

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化120】



実施例 33 と同様な反応により表題化合物を得た。

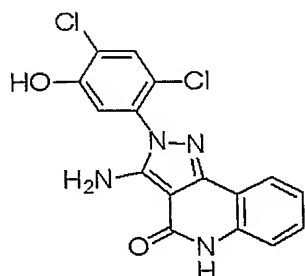
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 6.21(2H, s), 6.93-6.99(2H, m), 7.05-7.45(4H, m), 7.86(1H, d, $J=7.5$ Hz), 10.66(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 327.1 (M+1).

実施例 39

3-アミノ-2-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化121】



実施例 33 と同様な反応により表題化合物を得た。

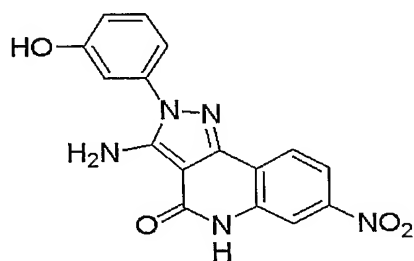
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 6.50(2H, s), 7.09(1H, s), 7.10-7.14(1H, m), 7.23-7.27(1H, m), 7.35-7.42(1H, m), 7.77(1H, s), 7.80-7.85(1H, m), 10.99(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 360.9 (M+1).

実施例 40

3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-ニトロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化122】



実施例 33 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 6.50(2H, br), 6.84-6.88(1H, m), 7.05-7.10(2H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.94(1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.09-8.13(2H, m), 9.92(1H, br), 11.16(1H, br).

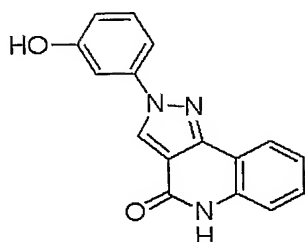
LC/MS (ESI): m/z 338.0 ($M+1$).

【0089】

実施例 41

2-(3-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化123】



実施例 33 と同様な反応により表題化合物を得た。

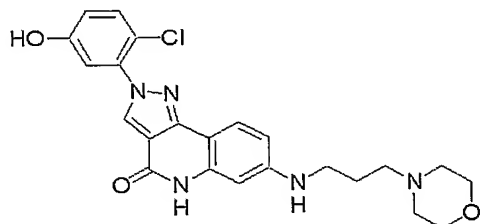
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 6.82-6.87(1H, m), 7.22-7.40(3H, m), 7.46-7.53(3H, m), 8.11(1H, d, $J=7.0$ Hz), 9.28(1H, s), 9.96(1H, br), 11.24(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 278.0 ($M+1$).

実施例 42

2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化124】



実施例 33 と同様な反応により表題化合物を得た。

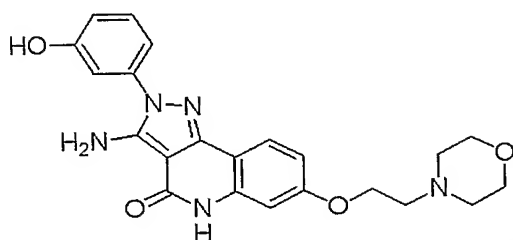
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.68-1.78(2H, m), 2.30-2.45(6H, m), 3.06-3.14(2H, m), 3.55-3.65(4H, m), 6.18-6.24(1H, m), 6.44(1H, s), 6.50(1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.95(1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.08(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.48(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69(1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.74(1H, s), 10.24(1H, br), 10.88(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 454.0 ($M+1$).

実施例 4 3

3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化125】



実施例 3 3 と同様な反応により表題化合物を得た。

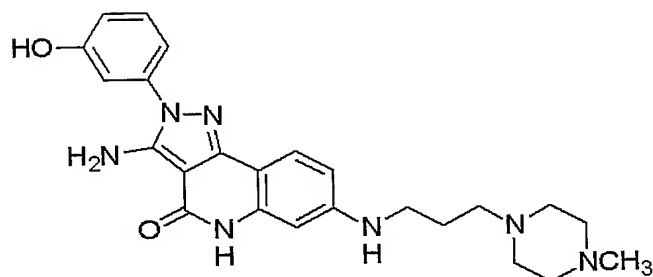
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.46-2.51(4H, m), 2.71(2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.56-3.60(4H, m), 4.10(2H, t, $J=5.8$ Hz), 6.31(2H, br), 6.74-6.83(3H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.77(1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.85(1H, br), 10.64(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 422.0 ($M+1$).

実施例 4 4

3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]アミノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化126】



実施例 3 3 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.66-1.75(2H, m), 2.15(3H, s), 2.20-2.40(10H, m), 2.91-3.06(2H, m), 6.10(1H, t, $J=5.4$ Hz), 6.22(2H, br), 6.34(1H, d, $J=1.9$ Hz), 6.41(1H, dd, $J=8.4, 1.9$ Hz), 6.76-6.80(1H, m), 7.05-7.07(2H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.55(1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.83(1H, br), 10.40(1H, br).

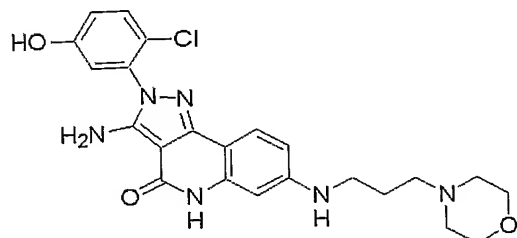
LC/MS (ESI): m/z 448.1 ($M+1$).

【0090】

実施例 4 5

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-[(3-モルホリニル-4-イルプロピル)アミノ]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化127】



実施例 3 3 と同様な反応により表題化合物を得た。

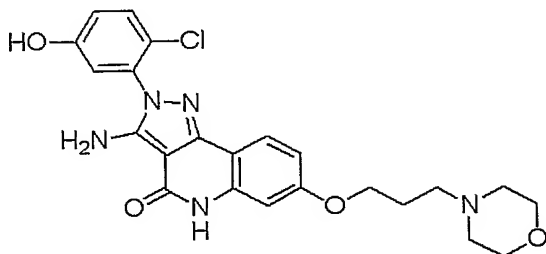
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.66-1.77 (2H, m), 2.32-2.41 (6H, m), 3.00-3.08 (2H, m), 3.55-3.62 (4H, m), 6.03-6.07 (1H, m), 6.16 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J=8.7$, 2.1 Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7 Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 10.35 (1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 469.0 ($M+1$).

実施例 4 6

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 2 8】



実施例 3 3 と同様な反応により表題化合物を得た。

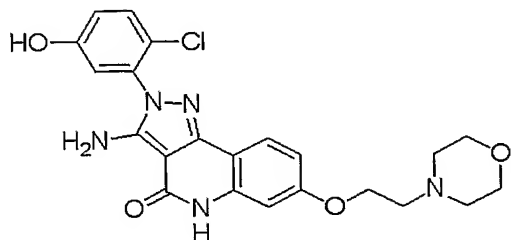
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.90 (2H, m), 2.33-2.40 (4H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.56-3.60 (4H, m), 4.03 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.28 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=8.7$, 2.4 Hz), 6.79 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.58 (1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 470.0 ($M+1$).

実施例 4 7

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 2 9】



実施例 3 3 と同様な反応により表題化合物を得た。

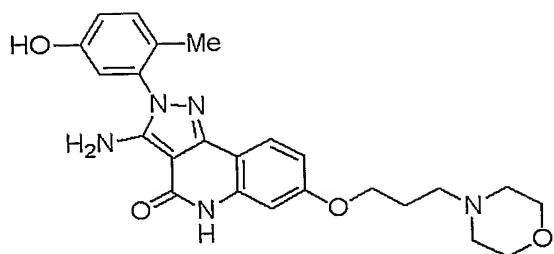
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.54-2.49 (4H, m), 2.71 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.59 (4H, t, $J=4.2$ Hz), 4.10 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 6.30 (2H, s), 6.74 (1H, dd, $J=8.7$, 1.8 Hz), 6.79 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=8.7$, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.14 (1H, s), 10.59 (1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 456.0 ($M+1$).

実施例 4 8

3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化130】



実施例 33 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.84-1.98(5H, m), 2.32-2.47(6H, m), 3.55-3.60(4H, m), 4.02(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.08(2H, s), 6.70-6.75(2H, m), 6.79(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.85(1H, dd, $J=8.4$, 2.4 Hz), 7.21(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.72(1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.67(1H, br), 10.60(1H, s).

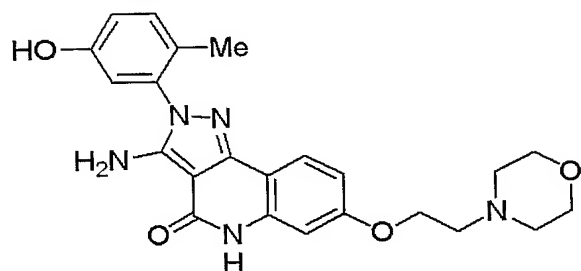
LC/MS (ESI): m/z 450.0 ($M+1$).

【0091】

実施例 49

3-アミノ-2-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化131】



実施例 33 と同様な反応により表題化合物を得た。

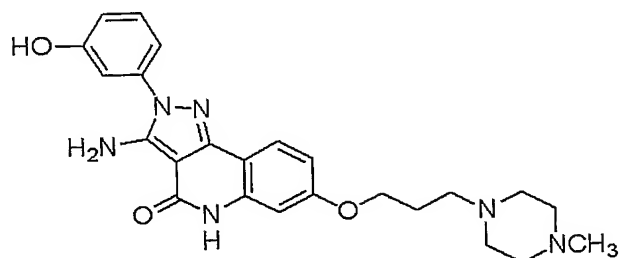
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.97(3H, s), 2.46-2.52(4H, m), 2.71(2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.57-3.61(4H, m), 4.10(2H, t, $J=5.7$ Hz), 6.08(2H, br), 6.70-6.77(2H, m), 6.80(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.85(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.21(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73(1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.66(1H, br), 10.61(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 436.0 ($M+1$).

実施例 50

3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロポキシ]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化132】



3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (75 mg)、1-(3-

クロロプロピル) - 4 - メチルピペラジン 2 塩酸塩 (70 mg)、炭酸カリウム (112 mg)、ヨウ化カリウム (5 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合物を 80℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。濃縮残渣 (53 mg) に、DL - メチオニン (265 mg) およびメタンスルホン酸 (3 ml) を加え、90℃ で終夜攪拌した。反応混合物を冷却後、20% 水酸化ナトリウムおよび 5% 炭酸水素ナトリウムにて pH を約 9 に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をプロピルアミノ化シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (13 mg) を得た。

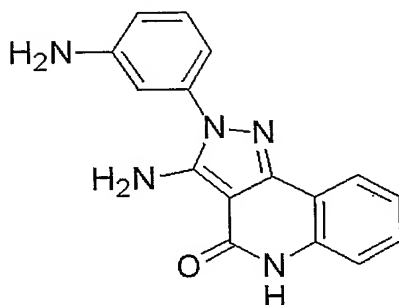
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.86-1.92(2H, m), 2.14(3H, s), 2.20-2.50(10H, m), 4.01(2H, t, J=7.0 Hz), 6.31(2H, br), 6.71-6.83(3H, m), 7.05-7.08(2H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.77(1H, d, J=8.4 Hz), 9.86(1H, br), 10.63(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 449.1 (M+1).

実施例 5 1

3 - アミノ - 2 - (3 - アミノフェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 - オン

【化 1 3 3】



3 - アミノ - 2 - (3 - ニトロフェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 - オン (150 mg)、10% パラジウム / 活性炭 (50% 水、40 mg)、テトラヒドロフラン (10 ml) およびメタノール (30 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下に濃縮した。残渣にメタノールを加え、固体を濾取した。メタノールで洗浄後、乾燥して表題化合物 (120 mg) を得た。

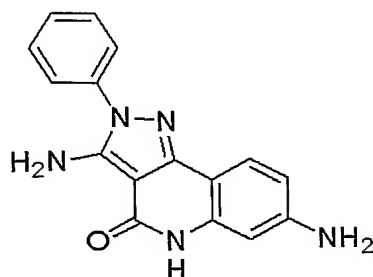
¹H-NMR(DMSO-d₆, 200 MHz): δ 5.44(2H, br), 6.24(2H, br), 6.60-6.64(1H, m), 6.74-6.78(1H, m), 6.85-6.87(1H, m), 7.10-7.28(3H, m), 7.36-7.43(1H, m), 7.89(1H, d, J=6.6 Hz), 10.76(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 292.1 (M+1).

実施例 5 2

3, 7 - ジアミノ - 2 - フェニル - 2, 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 - オン

【化 1 3 4】



実施例 5 1 と同様な反応により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200 MHz): δ 5.49(2H, br), 6.27(2H, br), 6.37-6.41(2H, m), 7.37

-7.44(1H, m), 7.52-7.68(5H, m), 10.44(1H, br).

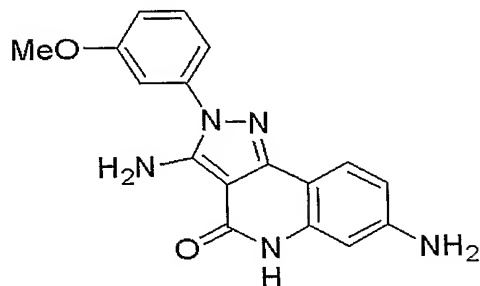
LC/MS (ESI): m/z 292.2 (M+1).

【0092】

実施例 53

3, 7-ジアミノ-2-(3-メトキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ
[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化135】



実施例 51 と同様な反応により表題化合物を得た。

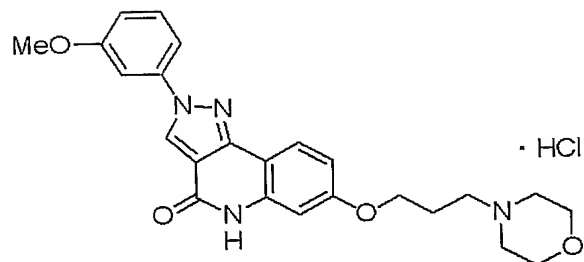
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3.83(3H, s), 5.50(2H, br), 6.29(2H, br), 6.37-6.40(2H, m), 6.94-6.98(1H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.41-7.46(1H, m), 7.53(1H, d, J=9.0 Hz), 10.43(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 322.1 (M+1).

実施例 54

2-(3-メトキシフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン塩酸塩

【化136】



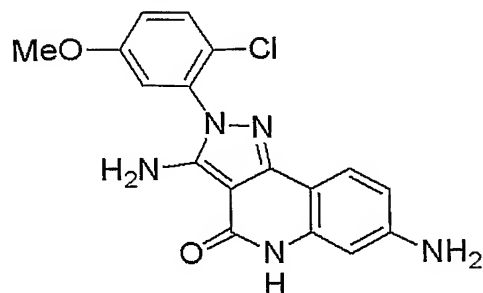
実施例 51 と同様な反応により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 2.10-2.30(2H, m), 3.00-4.20(15H, m), 6.85-6.92(2H, m), 6.97-7.01(1H, m), 7.44-7.49(1H, m), 7.64-7.67(2H, m), 8.03(1H, d, J=8.7 Hz), 9.36(1H, s), 10.84(1H, br), 11.17(1H, br).

実施例 55

3, 7-ジアミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化137】



3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-ニトロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン(0.50g)、90%塩化カルシウム(0.40g)還元鉄(1.0g)および90%エタノール(30ml)の混合物を3時間加熱還流後、90%塩化カルシウム(0.10g)および還元鉄(0.27g)を加え、さらに8時間加熱還流した。冷却後、セライト濾過により不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を5%炭酸水素ナトリウム、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣の固体をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥して表題化合物(0.30g)を得た。

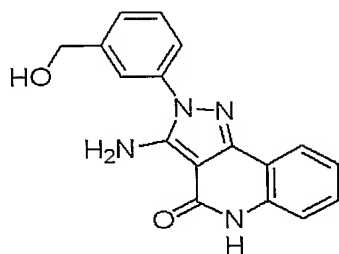
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.82(3H, s), 5.44(2H, s), 6.19(2H, s), 6.35-6.40(2H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.47(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.53-7.58(1H, m), 10.37(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 356.0 ($M+1$).

実施例 56

3-アミノ-2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化138】



3-(3-アミノ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-2-イル)安息香酸メチル(80mg)、水素化リチウムアルミニウム(12mg)およびテトラヒドロフラン(5ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加えた後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層をデカンテーションにより分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取した。濾取した固体をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥することにより表題化合物(60mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 4.61(2H, d, $J=5.7$ Hz), 5.33(1H, t, $J=5.7$ Hz), 6.39(2H, br), 7.10-7.18(1H, m), 7.27(1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.36-7.44(2H, m), 7.51-7.54(2H, m), 7.62(1H, s), 7.91(1H, d, $J=6.8$ Hz), 10.77(1H, br).

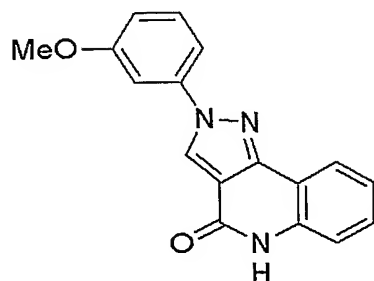
LC/MS (ESI): m/z 307.0 ($M+1$).

【0093】

実施例 57

2-(3-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化139】



1-(3-メトキシフェニル)-3-(2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(500mg)、10%パラジウム/活性炭(50%水、50mg)、テトラヒドロフラン(30ml)およびメタノール(50ml)の混合物を水素雰囲気下、室

温で1晩攪拌した。反応混合物にテトラヒドロフランを加え析出した固体を溶解させた後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣にエタノール-酢酸エチルを加え、固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより表題化合物 (353 mg) を得た。

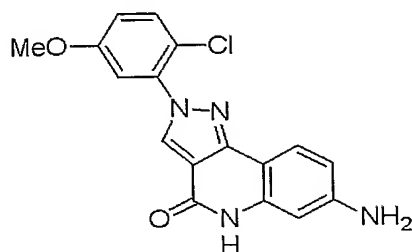
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.89(3H, s), 7.00-7.03(1H, m), 7.23-7.28(1H, m), 7.38(1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.47-7.52(2H, m), 7.68-7.71(2H, m), 8.14(1H, dd, $J=7.8$, 1.5 Hz), 9.42(1H, s), 11.24(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 292.1 (M+1).

実施例 58

7-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化140】



1-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-(2,4-ジニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (3.20 g)、90%塩化カルシウム (200 mg) および90%エタノール (150 ml) を90℃にて10分攪拌後、還元鉄 (5.12 g) を加え、90℃にて4時間攪拌した。反応混合物を冷却後、セライトを通して濾過し、セライト層を酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗浄液を合わせた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去することにより表題化合物 (1.20 g) を得た。

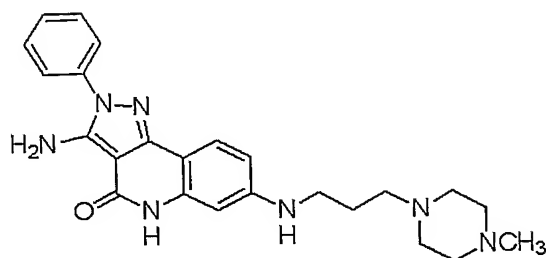
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.84(3H, s), 5.62(2H, br), 6.46-6.48(2H, m), 7.16(1H, dd, $J=9.0$, 1.7 Hz), 7.32(1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=9.0$, 1.3 Hz), 7.68(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.77(1H, d, $J=1.3$ Hz), 10.92(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 341.1 (M+1).

実施例 59

3-アミノ-7-{[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]アミノ}-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化141】



1-メチルピペラジン (86 μ l)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン (0.8 μ l)、テトラヒドロフラン (6 ml) の混合物を-20℃に冷却し、アクロレイン (51.7 μ l) を加え、-20℃から-10℃にて1時間攪拌した。反応混合物に3,7-ジアミノ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (100 mg) を加え0℃にて30分攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (268 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウムを加えアルカリ性にした後、食塩を加え、酢酸エチルで抽出した

。抽出液を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をアミノプロピル化されたシリカゲルを用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製した。フラクションの濃縮残渣にジイソプロピルエーテル-ヘキサンを加えて固体にした。固体を濾取してヘキサンで洗浄後、乾燥することにより表題化合物 (45 mg) を得た。

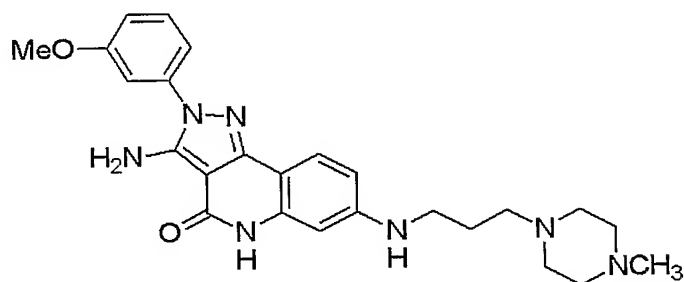
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.65-1.74 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.15-2.50 (10H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 6.09 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 6.26 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.50-7.65 (5H, m), 10.39 (1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 432.2 ($M+1$).

実施例 60

3-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-7-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]アミノ}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化142】



実施例 59 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.66-1.75 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.15-2.60 (10H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.10 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 6.29-6.42 (4H, m), 6.97 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.40 (1H, br).

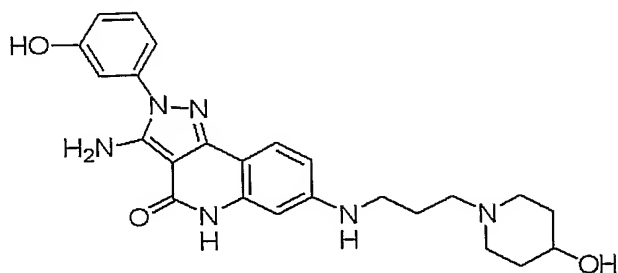
LC/MS (ESI): m/z 462.2 ($M+1$).

【0094】

実施例 61

3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-[3-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)プロピル]アミノ}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化143】



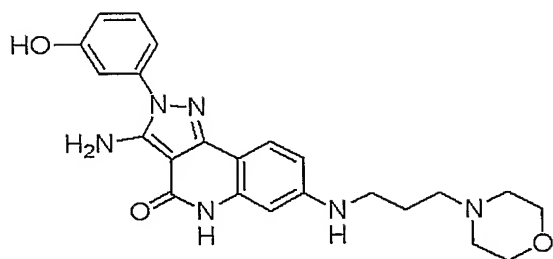
実施例 59 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.37-1.41 (2H, m), 1.66-1.80 (4H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.35 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.43 (1H, br), 4.53-4.54 (1H, m), 6.12 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 6.22 (2H, br), 6.35 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.07-7.08 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.82 (1H, br), 10.41 (1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 449.2 ($M+1$).

実施例 62

3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-[3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン
【化144】



実施例 59 と同様な反応により表題化合物を得た。

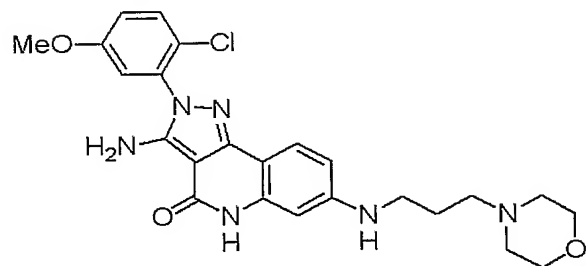
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.68-1.77(2H, m), 2.25-2.45(6H, m), 3.01-3.09(2H, m), 3.59(4H, br), 6.10(1H, br), 6.24(2H, br), 6.37(1H, s), 6.44(1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.80(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07-7.08(2H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.57(1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.83(1H, br), 10.42(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 435.2 ($M+1$).

実施例 63

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-[3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化145】



実施例 59 と同様な反応により表題化合物を得た。

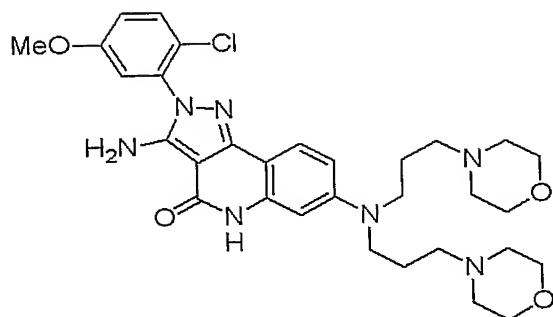
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.79-1.89(2H, m), 2.45-2.57(6H, m), 3.21-3.29(2H, m), 3.72-3.79(4H, m), 3.84(3H, s), 5.09(2H, s), 6.14(1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.46(1H, dd, $J=8.6, 2.1$ Hz), 7.02(1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.10(1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.46(1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.73(1H, s), 7.87(1H, d, $J=8.6$ Hz).

LC/MS (ESI): m/z 483.1 ($M+1$).

実施例 64

3-アミノ-7-[ビス(3-モルホリニル)プロピル]アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 4 6】



実施例 59 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.73-1.87 (4H, m), 2.37 (4H, t, $J=6.9$ Hz), 2.41-2.48 (8H, m), 3.41 (4H, t, $J=6.9$ Hz), 3.70-3.76 (8H, m), 3.84 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J=8.9$, 2.1 Hz), 7.02 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0 Hz), 7.10 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=8.9$ Hz).

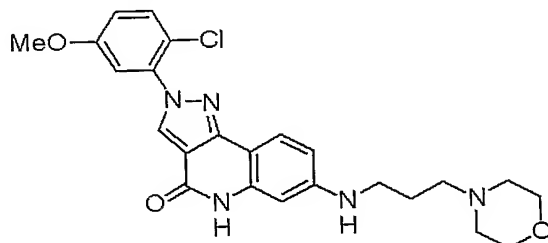
LC/MS (ESI): m/z 610.1 ($M+1$).

【0095】

実施例 65

2- (2-クロロ-5-メトキシフェニル) -7- [(3-モルホリン-4-イルプロピル) アミノ] -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

【化 1 4 7】



実施例 59 と同様な反応により表題化合物を得た。

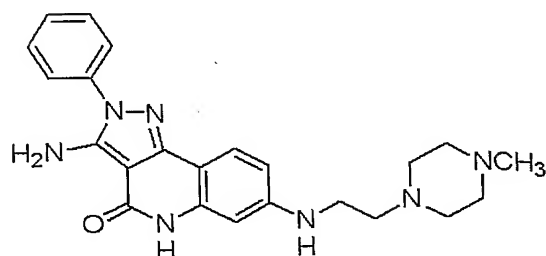
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 1.69-1.99 (2H, m), 2.30-2.49 (6H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.57-3.60 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.20 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 6.44 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J=8.6$, 2.1 Hz), 7.15 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0 Hz), 7.31 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.76 (1H, s), 10.87 (1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 468.1 ($M+1$).

実施例 66

3-アミノ-7- [[2- (4-メチル-1-ピペラジニル) エチル] アミノ] -2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

【化 1 4 8】



3, 7-ジアミノ-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (150 mg)、40%クロロアセトアルデヒド ($151 \mu\text{l}$)、モ

レキュラー・シーブス 4A、酢酸 ($60\mu\text{l}$) および N, N-ジメチルホルムアルデヒド (3ml) の混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (218mg) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に 40% クロロアセトアルデヒド ($75\mu\text{l}$) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (218mg) を加え室温で終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣に 1-メチルピペラジン ($257\mu\text{l}$) およびテトラヒドロフラン (5ml) を加え、室温で 3 日間、 70°C で 3 時間攪拌した。1-メチルピペラジン ($1028\mu\text{l}$) を加えた後、テトラヒドロフランを留去しつつ 90°C で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、不溶物を濾過した。濾液に食塩を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をアミノプロピル化されたシリカゲルを用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製した。フラクションの濃縮残渣に酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンを加えて固体にした。固体を濾取してジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥することにより表題化合物 (29mg) を得た。

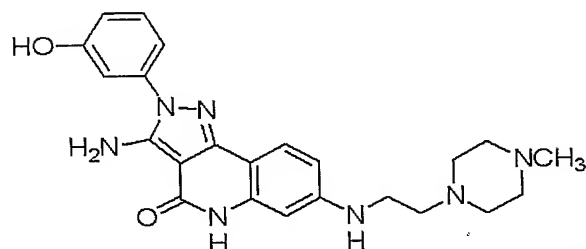
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.16(3H, s), 2.25-2.55(10H, m), 3.07-3.18(2H, m), 5.88(1H, br), 6.28(2H, br), 6.38(1H, s), 6.44(1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.36-7.44(1H, m), 7.51-7.68(5H, m), 10.42(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 418.3 ($M+1$).

実施例 67

3-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-7-{[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]アミノ}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 149】



実施例 66 と同様な反応により表題化合物を得た。

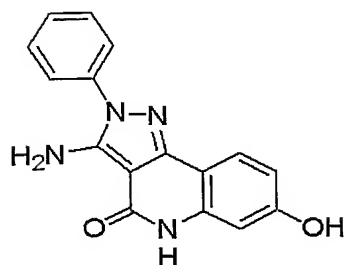
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.16(3H, s), 2.20-2.53(10H, m), 3.10-3.16(2H, m), 5.88(1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.23(2H, br), 6.38(1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 6.45(1H, dd, $J=8.6, 1.9\text{ Hz}$), 6.78-6.81(1H, m), 7.01-7.08(2H, m), 7.30-7.35(1H, m), 7.57(1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.85(1H, br), 10.42(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 434.2 ($M+1$).

実施例 68

3-アミノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 150】



0°C に冷却した 3,7-ジアミノ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (100mg)、濃硫酸 (0.7ml) および水 (4

m l) の混合物に亜硝酸ナトリウム (46 mg) の水 (1 ml) 溶液を滴下した。0℃にて30分攪拌後、90℃で1時間攪拌し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウムを加えて中和して、酢酸エチル、メタノールを加え、不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 (18 mg) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 6.32(2H, br), 6.57(1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz), 6.67(1H, d, J=2.2 Hz), 7.39-7.44(1H, m), 7.52-7.58(2H, m), 7.63-7.70(3H, m), 9.80(1H, s), 10.59(1H, br).

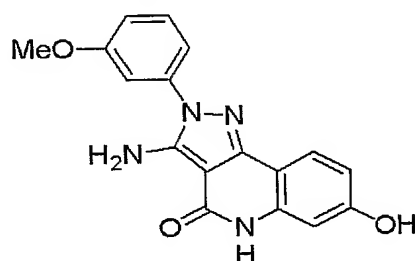
LC/MS (ESI): m/z 293.1 (M+1).

【0096】

実施例 69

3-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化151】



実施例 68 と同様な反応により表題化合物を得た。

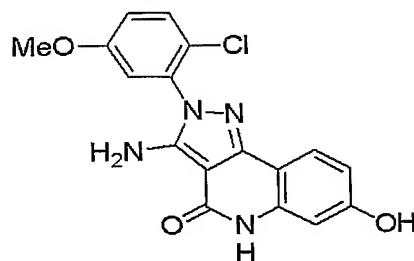
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3.83(3H, s), 6.35(2H, br), 6.57(1H, dd, J=8.6, 2.5 Hz), 6.67(1H, d, J=2.5 Hz), 6.97-7.00(1H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.42-7.48(1H, m), 7.68(1H, d, J=8.6 Hz), 9.80(1H, s), 10.59(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 323.0 (M+1).

実施例 70

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化152】



実施例 68 と同様な反応により表題化合物を得た。

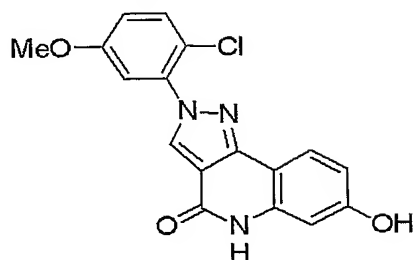
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3.82(3H, s), 6.29(2H, s), 6.56(1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 6.67(1H, d, J=1.8 Hz), 7.11-7.18(2H, m), 7.58(1H, d, J=8.1 Hz), 7.63(1H, d, J=8.4 Hz), 9.79(1H, s), 10.55(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 357.0 (M+1).

実施例 71

2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化153】



実施例 68 と同様な反応により表題化合物を得た。

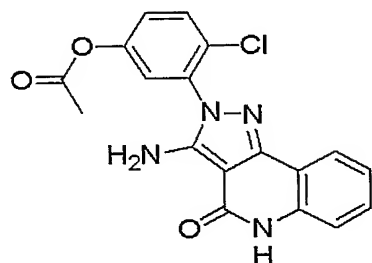
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 3.84(3H, s), 6.66(1H, dd, $J=8.4, 2.3$ Hz), 6.77(1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.16(1H, dd, $J=8.9, 2.9$ Hz), 7.33(1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.62(1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.84(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.84(1H, s), 9.94(1H, s), 11.08(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 342.0 ($M+1$).

実施例 72

酢酸 3- (3-アミノ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-2-イル) -4-クロロフェニル

【化154】



3-アミノ-2- (2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル) -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (65 mg)、トリエチルアミン (31 μ l)、塩化アセチル (15 μ l) およびジクロロメタン (1.7 ml) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣にクロロホルムへキサンを加え析出した固体を濾取して表題化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.30(3H, s), 6.49(2H, s), 7.08-7.14(1H, m), 7.24-7.28(1H, m), 7.35-7.42(2H, m), 7.49(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.74(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.82-7.85(1H, m), 10.73(1H, s).

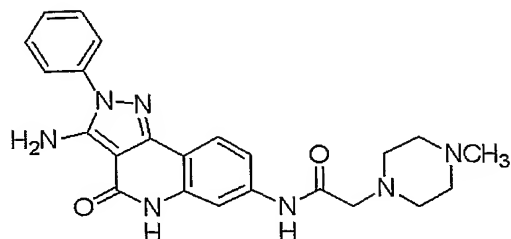
LC/MS (ESI): m/z 369.0 ($M+1$).

【0097】

実施例 73

N- (3-アミノ-4-オキソ-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -2- (4-メチル-1-ピペラジニル) アセトアミド

【化155】



3, 7-ジアミノ-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン (100 mg)、塩化クロロ酢酸 (28.6 μ l)、トリエチルアミ

ン (71.7 μ l) およびテトラヒドロフラン (6 ml) の混合物を室温で 0.5 時間攪拌した後、1-メチルピペラジン (76.1 μ l) を加えた。室温で 0.5 時間攪拌した後、6 時間加熱還流した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加えて析出した固体を濾取して、酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物 (64 mg) を得た。

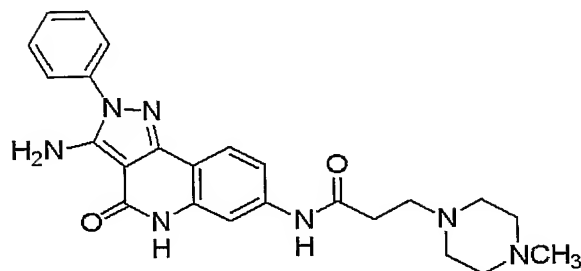
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.17(3H, s), 2.38(4H, br), 2.53(4H, br), 3.13(2H, s), 6.37(2H, br), 7.32(1H, dd, $J=8.6, 1.9$ Hz), 7.41-7.46(1H, m), 7.53-7.59(2H, m), 7.64-7.71(3H, m), 7.81(1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.86(1H, br), 10.77(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 432.2 (M+1).

実施例 74

N-(3-アミノ-4-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-7-イル)-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロパンアミド

【化156】



3,7-ジアミノ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン (100 mg)、塩化アクリル酸 (29.3 μ l)、トリエチルアミン (71.7 μ l) およびテトラヒドロフラン (6 ml) の混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。残渣に、1-メチルピペラジン (0.6 ml) および N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) を加え、80℃で終夜攪拌した後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾取して、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物 (83 mg) を得た。

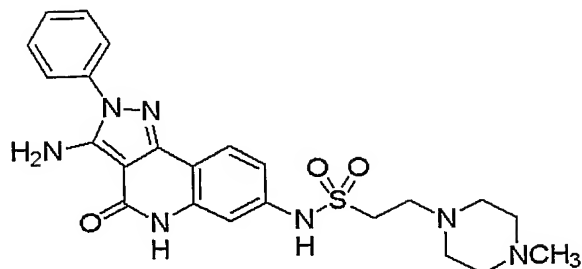
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.14(3H, s), 2.30(4H, br), 2.41(4H, br), 2.44-2.50(2H, m), 2.61(2H, t, $J=6.9$ Hz), 6.36(2H, br), 7.31(1H, dd, $J=8.5, 1.9$ Hz), 7.40-7.45(1H, m), 7.53-7.58(2H, m), 7.62-7.67(3H, m), 7.79(1H, d, $J=8.5$ Hz), 10.27(1H, br), 10.79(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 446.3 (M+1).

実施例 75

N-(3-アミノ-4-オキソ-2-フェニル-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-7-イル)-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エタンスルホンアミド

【化157】



3, 7-ジアミノ-2-フェニル-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン (150 mg)、2-クロロエタンスルホン酸クロリド (61.8 μ l)、ジイソプロピルエチルアミン (108 μ l) およびテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物を室温で 0.5 時間攪拌した後、1-メチルピペラジン (571 μ l) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。残渣をアミノプロピル化シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (25 mg) を得た。

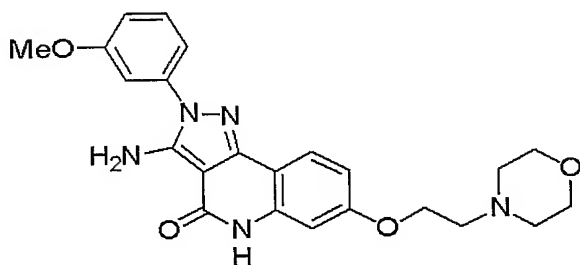
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.19 (3H, s), 2.37 (2H, br), 3.17-3.20 (4H, m), 3.28-3.33 (4H, m), 3.42-3.47 (2H, m), 6.16-6.19 (1H, m), 6.29 (2H, br), 6.42-6.45 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.52-7.66 (5H, m), 10.46 (1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 482.3 (M+1).

実施例 76

2-(3-メトキシフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化 158】



3-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン (150 mg)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (109 mg)、炭酸カリウム (163 mg)、ヨウ化カリウム (5 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を 80 $^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、フラクションの濃縮残渣に酢酸エチルを加えた。析出した固体を濾取して、酢酸エチルで洗浄後乾燥することにより表題化合物 (73 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.47-2.50 (4H, m), 2.71 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.59 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 6.39 (2H, br), 6.76-6.80 (2H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 10.65 (1H, br).

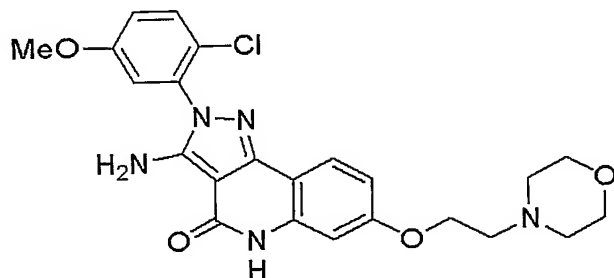
LC/MS (ESI): m/z 436.2 (M+1).

【0098】

実施例 77

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン

【化 159】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

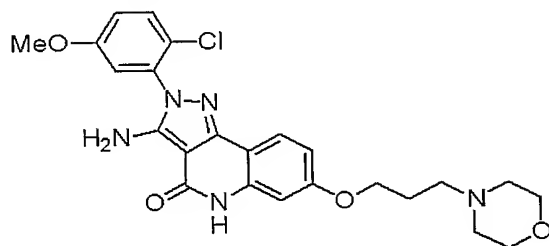
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.45-2.50(4H, m), 2.72(2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.56-3.62(4H, m), 3.82(3H, s), 4.10(2H, t, $J=5.7$ Hz), 6.32(2H, s), 6.73(1H, dd, $J=8.7$, 2.4 Hz), 6.79(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.57(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.73(1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.59(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 470.0 ($M+1$).

実施例 78

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化160】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

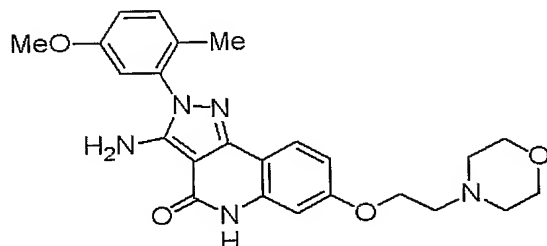
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.75-2.00(2H, m), 2.30-2.46(6H, m), 3.53-3.60(4H, m), 3.82(3H, s), 4.03(2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.33(2H, s), 6.72(1H, dd, $J=8.7$, 2.4 Hz), 6.79(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.13-7.20(2H, m), 7.58(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.72(1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.59(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 484.1 ($M+1$).

実施例 79

3-アミノ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化161】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

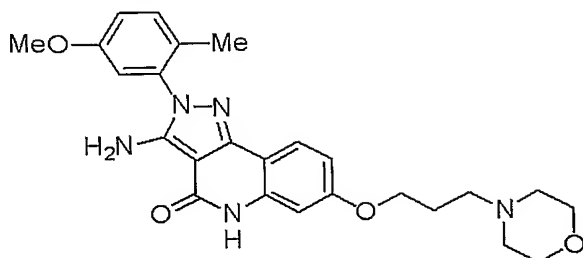
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.01(3H, s), 2.46-2.54(4H, m), 2.71(2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.54-3.60(4H, m), 3.78(3H, s), 4.10(2H, t, $J=5.7$ Hz), 6.13(2H, s), 6.75(1H, dd, $J=8.7$, 2.4 Hz), 6.80(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.94(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.03(1H, dd, $J=8.7$, 2.7 Hz), 7.33(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.73(1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.61(1H, s).

LC/MS (ESI): m/z 450.0 ($M+1$).

実施例 80

3-アミノ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 6 2】



実施例 7 6 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.85-1.95 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.33-2.47 (6H, m), 3.55-3.61 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.13 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.61 (1H, s).

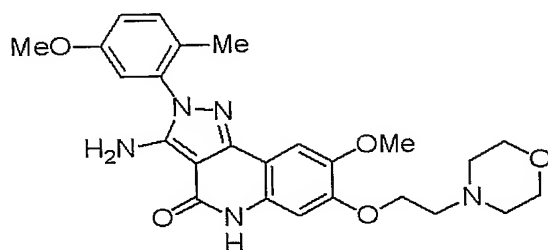
LC/MS (ESI): m/z 464.1 ($M+1$).

【0 0 9 9】

実施例 8 1

3-アミノ-8-メトキシ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 6 3】



実施例 7 6 と同様な反応により表題化合物を得た。

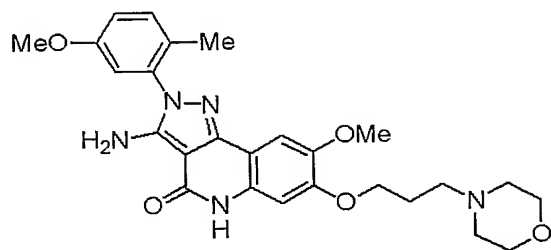
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.99 (3H, s), 2.48 (4H, br), 2.71 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.55-3.58 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.08 (2H, br), 6.86 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=8.6, 2.5$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.46 (1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 480.1 ($M+1$).

実施例 8 2

3-アミノ-8-メトキシ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化 1 6 4】



実施例 7 6 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.99-2.03 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.46-2.60 (6H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 3.87 (6H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 6.21 (2H, br), 6.97 (1H, s), 7.04

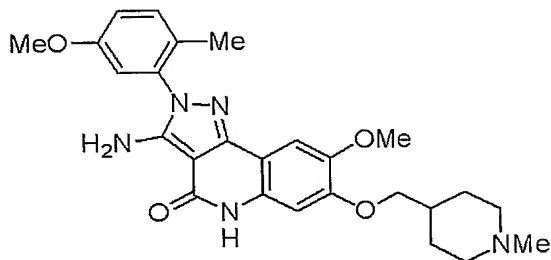
(1H, s), 7.13(1H, d, J=8.4 Hz), 7.38(1H, s), 7.43(1H, d, J=8.4 Hz), 10.57(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 494.1 (M+1).

実施例 83

3-アミノ-8-メトキシ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化165】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

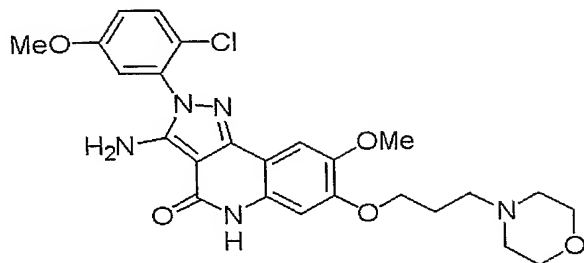
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.38-1.50(1H, m), 1.70-2.00(4H, m), 2.00(3H, s), 2.05-2.30(5H, m), 2.35-2.45(1H, m), 2.60-2.70(1H, m), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 3.92-3.97(2H, m), 6.09(2H, br), 6.86(1H, s), 6.96(1H, d, J=2.5 Hz), 7.03(1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.26(1H, s), 7.32(1H, d, J=8.5 Hz), 10.45(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 478.2 (M+1).

実施例 84

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-8-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化166】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.86-1.97(2H, m), 2.37(4H, br), 2.43(2H, t, J=7.1 Hz), 3.56-3.59(4H, m), 3.77(3H, s), 3.82(3H, s), 4.00(2H, t, J=6.3 Hz), 6.32(2H, br), 6.86(1H, s), 7.15(1H, dd, J=8.6, 2.8 Hz), 7.19(1H, d, J=2.8 Hz), 7.26(1H, s), 7.57(1H, d, J=8.6 Hz), 10.46(1H, br).

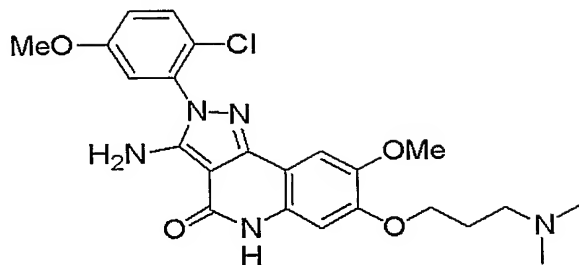
LC/MS (ESI): m/z 514.1 (M+1).

【0100】

実施例 85

3-アミノ-2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-8-メトキシ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化167】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

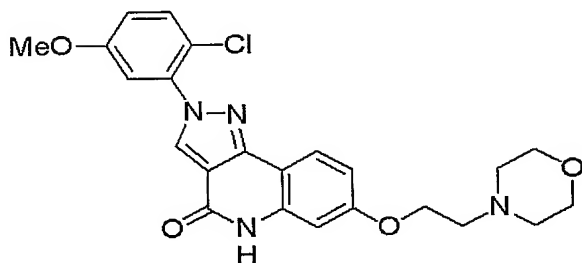
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.84-1.96(2H, m), 2.15(6H, s), 2.37(2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.78(3H, s), 3.82(3H, s), 3.99(2H, t, $J=6.3$ Hz), 6.32(2H, br), 6.87(1H, s), 7.15-7.19(2H, m), 7.26(1H, s), 7.59(1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.46(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 472.1 ($M+1$).

実施例 86

2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化168】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

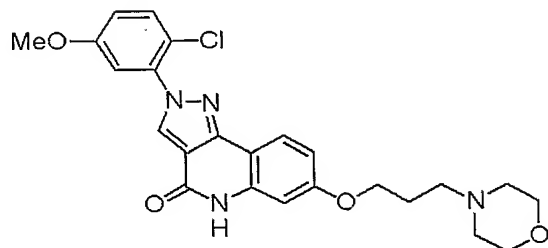
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2.50-2.55(4H, m), 2.72(2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.58(4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.84(3H, s), 4.13(2H, t, $J=5.7$ Hz), 6.85(1H, dd, $J=8.6, 2.2$ Hz), 6.89(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.17(1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.34(1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.63(1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.93(1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.89(1H, s), 11.13(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 455.0 ($M+1$).

実施例 87

2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化169】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

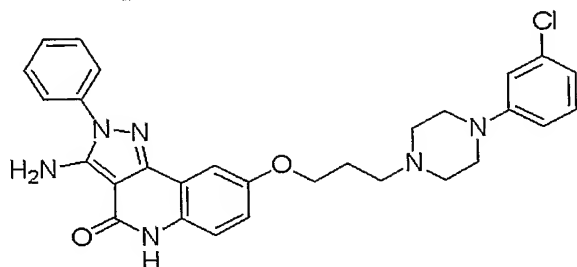
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1.85-1.95(2H, m), 2.22-2.44(6H, m), 3.55-3.57(4H, m), 3.82(3H, s), 4.04-4.06(2H, m), 6.82(1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.88(1H, s), 7.15-7.18(1H, m), 7.33-7.34(1H, m), 7.62(1H, dd, $J=8.8, 1.7$ Hz), 8.08-8.45(1H, m), 8.88(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.25(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 469.1 ($M+1$).

実施例 88

3-アミノ-8-[3-[4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]プロポキシ]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化170】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

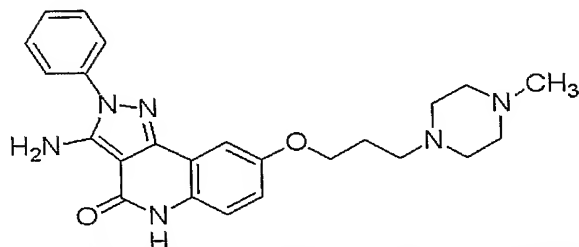
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1.85-2.00(2H, m), 2.40-2.56(6H, m), 3.00-3.21(4H, m), 3.97-4.11(2H, m), 6.37(2H, br), 6.72-6.78(1H, m), 6.80-6.94(2H, m), 7.00-7.07(1H, m), 7.15-7.23(2H, m), 7.30-7.71(6H, m), 10.65(1H, br).

【0101】

実施例 89

3-アミノ-8-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロポキシ]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化171】



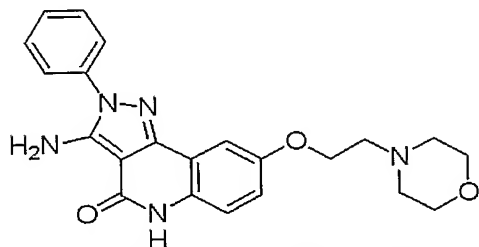
実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200 MHz): δ 1.92-2.04(2H, m), 2.29(3H, s), 2.3-2.7(10H, m), 4.07(2H, t, J=4.0 Hz), 6.39(2H, br), 7.01-7.08(1H, m), 7.17-7.23(1H, m), 7.37-7.71(6H, m), 10.68(1H, br).

実施例 90

3-アミノ-8-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化172】



実施例 76 と同様な反応により表題化合物を得た。

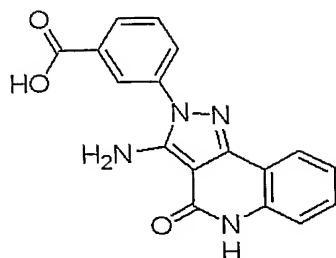
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.40-2.60(4H, m), 2.70(2H, t, J=4.0 Hz), 3.54-3.62(4H, m), 4.11(2H, t, J=4.0 Hz), 6.39(2H, br), 7.01-7.08(1H, m), 7.17-7.23(1H, m), 7.37-7.71(6H, m), 10.68(1H, br).

実施例 91

3-(3-アミノ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノ

リン-2-イル) 安息香酸

【化173】



3-(3-アミノ-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-2-イル)安息香酸メチル(80mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)、メタノール(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)および水(2.5ml)の混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え中和した。析出した固体を濾取、水洗後、乾燥することにより表題化合物(63mg)を得た。

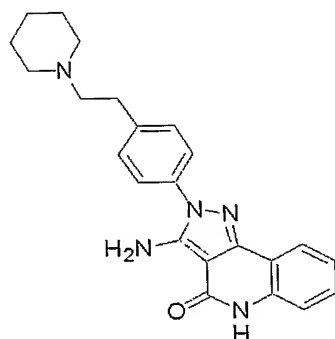
¹H-NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 6.55(2H, br), 7.12-7.17(1H, m), 7.28(1H, d, J=8.1 Hz), 7.39-7.44(1H, m), 7.67-7.73(1H, m), 7.92-8.01(3H, m), 8.20(1H, s), 10.81(1H, br).

LC/MS (ESI): m/z 321.0 (M+1).

実施例 92

3-アミノ-2-{4-[2-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化174】



N-{5-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエチル)フェニル]-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-3-イル}アセトアミド(0.13g)、トリフルオロ酢酸(2.5ml)、アニソール(1ml)およびトリフルオロメタンスルホン酸(0.5ml)の混合物を室温で26時間攪拌した。氷、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に濃縮した。残渣をプロピルアミノ化シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物(0.04g)を得た。

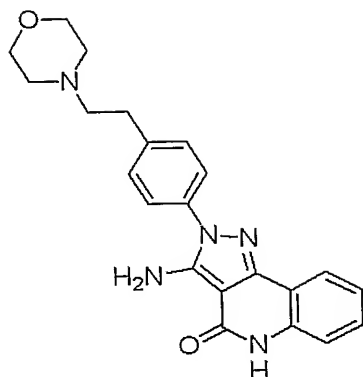
¹H-NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ 1.43-1.72(6H, m), 2.36-2.64(6H, m), 2.85-2.94(2H, m), 5.25(2H, br), 7.05-7.11(1H, m), 7.16-7.28(1H, m), 7.36-7.44(3H, m), 7.53-7.60(2H, m), 8.08-8.22(2H, m).

【0102】

実施例 93

3-アミノ-2-{4-[2-(4-モルホリニル)エチル]フェニル}-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4-オン

【化175】



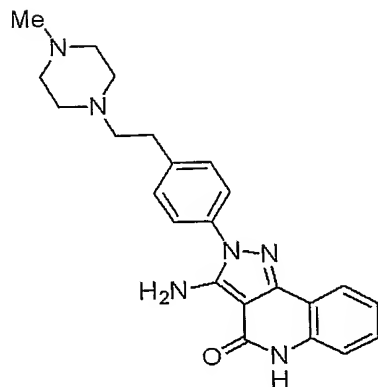
メタンスルホン酸 2- {4- [3- (アセチルアミノ) -5- (4-メトキシベンジル) -4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-2-イル] フェニル} エチル (0.5 g)、モルホリン (0.23 ml)、トリエチルアミン (0.19 ml) のエタノール (50 ml) 溶液を24時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて1規定塩酸で抽出し、水層をエーテルで洗浄した。2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して固体 (0.12 g) を得た。再結晶母液をプロピルアミノ化シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製し、固体 (0.27 g) を得た。得られた固体を合わせて、トリフルオロ酢酸 (7.5 ml)、アニソール (3 ml)、トリフルオロメタンスルホン酸 (1.5 ml) を加えて、室温で21時間攪拌した。氷、11規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に濃縮した。残渣をプロピルアミノ化シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた固体を酢酸エチルから再結晶して表題化合物 (0.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.30-3.44 (8H, m), 3.45-3.80 (4H, m), 6.37 (2H, br), 7.11-7.16 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.37-7.82 (5H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 10.79 (1H, br).

実施例 94

3-アミノ-2- {4- [2- (4-メチル-1-ピペラジニル) エチル] フェニル} -2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-4-オン

【化176】



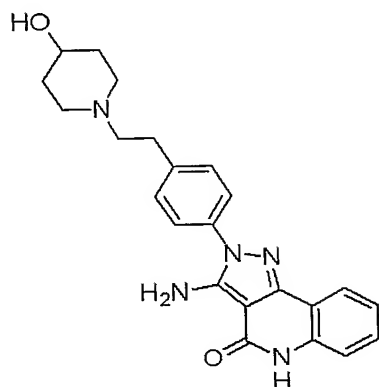
実施例 93 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2.20-3.46 (15H, m), 6.35 (2H, br), 7.10-7.28 (2H, m), 7.36-7.52 (3H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 10.79 (1H, br).

実施例 95

3-アミノ-2- {4- [2- (4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル) エチル] フェニル}

}-2, 5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]キノリン-4-オン
【化177】



実施例 93 と同様な反応により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.30-1.54(2H, m), 1.64-1.80(2H, m), 2.20-2.18(2H, m), 2.40-2.58(2H, m), 2.74-2.88(4H, m), 4.50-4.60(1H, m), 6.35(2H, br), 7.10-7.19(1H, m), 7.22-7.31(1H, m), 7.37-7.50(3H, m), 7.52-7.62(2H, m), 7.86-7.92(1H, m), 10.78(1H, br).

【0103】

製剤例 1 (一錠当たりの用量)

- | | |
|---------------------|---------|
| (1) 実施例 37 で得られた化合物 | 10.0 mg |
| (2) 乳糖 | 60.0 mg |
| (3) コーンスターチ | 35.0 mg |
| (4) ゼラチン | 3.0 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0 mg |

実施例 37 で得られた化合物 10.0 mg と乳糖 60.0 mg および コーンスターチ 35.0 mg の混合物を 10 重量% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化したのち、40℃ で乾燥し再び濾過する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し圧縮する。得られる中心錠をショ糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの懸濁液による糖衣でコーティングを施し、ミツロウで艶出して糖衣錠を得た (担体はいずれも第十四改正日本薬局方適合品である)。

【0104】

製剤例 2 (一錠当たりの用量)

- | | |
|---------------------|---------|
| (1) 実施例 37 で得られた化合物 | 10.0 mg |
| (2) 乳糖 | 70.0 mg |
| (3) コーンスターチ | 50.0 mg |
| (4) 可溶化デンプン | 7.0 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0 mg |

実施例 37 で得られた化合物 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶化デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶化デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化後、乾燥し、乳糖 70.0 mg および コーンスターチ 50.0 mg を混合する。混合物を圧縮し錠剤を得た (担体はいずれも第十四改正日本薬局方適合品である)。

【0105】

試験例 1

Src チロシンキナーゼに対する試験化合物の阻害活性は、以下に記述する方法で測定した。酵素として p60^{src} (アップステート・バイオテクノロジーズ (Upstate Biotechnologies) 社から購入した部分的に精製された調製物) を用いた。基質にはビオチン標識したポリペプチド (グルタミン酸とチロシンのコポリマー、グルタミン酸:チロシン = 4:1、日本シェーリング社から購入、シーアイエス・バイオ・インターナショナル (CIS bio International) 社製) を用いた。チロシンキナーゼ活性測定用の緩衝液として 50 mM Tris-

HCl (pH7.5)、5 mM MgCl₂、5 mM MnCl₂、2 mMジチオスレイトール(Dithiothreitol)、0.01% Tween-20の組成の溶液を使用した。反応後の基質のチロシンリン酸化量の測定は、チロシンリン酸化認識抗体を使用する方法を用いた。具体的にはアルファスクリーン・フォスフォチロシン(p-tyr-100)アッセイ・キット (パーキンエルマー(PerkinElmer)社製) を用いた。プレートリーダーはフュージョン(Fusion™) (パーキンエルマー(PerkinElmer)社製) を使用した。

ジメチルスルホキシドで溶解した試験化合物を上記チロシンキナーゼ活性測定用緩衝液で希釈した。その試験化合物溶液5 μ lに、75 ng/mlの酵素(p60^{c-src})と250 ng/ml基質(ビオチン標識ポリペプチド)を含む緩衝溶液を10 μ l加え、次に5 μ M ATPを含む緩衝溶液を10 μ l添加し、チロシンキナーゼ反応を開始させた。したがって、このチロシンキナーゼ反応は、所定濃度の試験化合物と30 ng/mL p60^{c-src}、100 ng/mlポリペプチド、2 μ M ATP、50 mM Tris-HCl (pH7.5)、5 mM MgCl₂、5 mM MnCl₂、2 mMジチオスレイトール、0.01% Tween-20を含む溶液でのキナーゼ反応であり、反応液量は25 μ lである。室温で10分間反応させた後、100 mM EDTA・2ナトリウム塩(EthyleneDiamineTetraacetic Acid, Disodium Salt)、62.5 mM HEPES(pH7.4)、250 mM NaCl、0.1%牛血清アルブミン (Bovine Serum Albumin)、10 μ g/mlアルファスクリーンアッセイ用ストレプトアビジンドナービーズ(Streptavidine Donor beads)、10 μ g/ml アルファスクリーンアッセイ用抗チロシンリン酸化認識抗体PY-100結合アクセプタービーズ(Anti-phosphotyrosine(P-Tyr-100) Acceptor beads)を含む溶液25 μ lを添加しキナーゼ反応を停止させ、次にチロシンリン酸化認識抗体とリン酸化チロシンとの結合反応を16時間室温で行った後に、プレートリーダー・フュージョン(Fusion™)を使用してチロシンリン酸化量を測定した。試験化合物のキナーゼ阻害率(%)は以下の式で評価される。

$$\text{阻害率(\%)} = 100 - [(\text{試験化合物のカウント} - \text{ブランク}) / (\text{対照} - \text{ブランク})] \times 100$$

ここで、化合物を添加せずに反応させた溶液のカウントを「対照」とし、化合物とATPを添加しなかった溶液のカウントを「ブランク」とした。酵素活性を50%阻害するのに必要な化合物の濃度(IC₅₀値)の算出には、グラフ作製解析ソフトウェアPRISM Ver3.02(グラフパッドソフトウェア(Graphpad software, Inc.)社製)を使用した。

実施例37、実施例38、実施例61および実施例62の化合物はIC₅₀値10⁻⁹Mオーダーの阻害活性を示した。

【産業上の利用可能性】

【0106】

本発明の化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグは、キナーゼ阻害作用(特に、Src阻害作用)を有し、かつ毒性が低いため、哺乳動物におけるキナーゼ依存性疾患の予防または治療に用いることができる。キナーゼ依存性疾患には、異常なキナーゼ酵素活性による細胞増殖亢進性の疾患が含まれる。さらに、本発明の化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグは、キナーゼ(特に、Src)を特異的に阻害するため、Srcを発現している癌の増殖を抑制する治療剤および骨・関節疾患の予防・治療剤としても有用である。

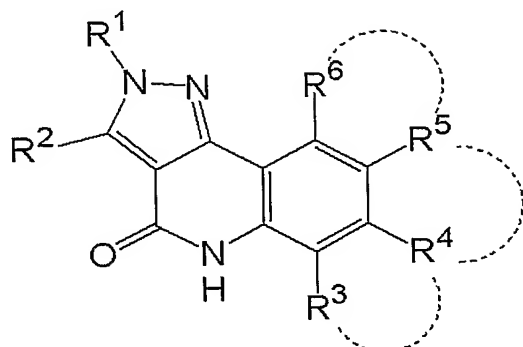
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 キナーゼ阻害作用を有するピラゾロキノロン誘導体の提供。

【解決手段】 式

【化1】



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基； R^2 は水素、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいヒドロキシまたは置換基を有していてもよいチオール； R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって、(1)水素、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)ハロゲン、(5)置換基を有していてもよい炭化水素基、(6)置換基を有していてもよいアミノ、(7)置換基を有していてもよいヒドロキシまたは(8)置換基を有していてもよいチオールを示す。また、 R^3 と R^4 、 R^4 と R^5 、および R^5 と R^6 は隣接する炭素原子とともに環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 4 2 4 9 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 3 4]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社